

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N^o 806

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Vsévolod SÉMIK

Né le 18 février 1919, à Tiflis (Russie)

Présentée et soutenue publiquement le 3 novembre 1945

L'HEXANITRATE DE MANNITOL

Président : M. HAZARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **SÉMIK.**

Prénom : **Vsévolod.**

Date de la soutenance : 3 novembre 1945.

Numéro d'ordre :

1

SÉMIK (Vsévolod). — L'Hexa-
nitate de Mannitol. — *Paris, Jouve*
et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 72 p.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1945,*
N°.....)

2

SÉMIK (Vsévolod). — L'Hexa-
nitate de Mannitol. — *Paris, Jouve*
et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 72 p.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1945,*
N°.....)

3

SÉMIK (Vsévolod). — L'Hexa-
nitate de Mannitol. — *Paris, Jouve*
et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 72 p.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1945,*
N°.....)

4

SÉMIK (Vsévolod). — L'Hexa-
nitate de Mannitol. — *Paris, Jouve*
et C^{ie}, édit., 1945, in-8°, 72 p.

(Th. méd. (Et.), *Paris, 1945,*
N°.....)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153310_0105

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Vsévolod SÉMIK

Né le 18 février 1919, à Tiflis (Russie)

Présentée et soutenue publiquement le 3 novembre 1945

L'HEXANITRATE DE MANNITOL

Président : M. HAZARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUYE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1945

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy et Tiffeneau

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Cunéo, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon et Tiffeneau.

DOYEN..... BAUDOUIN

ASSESEUR..... Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Assistance Médico-sociale.....	N...
Bactériologie.....	GASTINEL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales.....	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MATHIEU.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	LÉVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Cliniques médicales.....	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Clinique médicale propédeutique.....	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie.....	VINCENT (Cl.)
Cliniques obstétricales.....	LANTUÉJOUL.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique ophtalmologique.....	PORTES.
	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale.....	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER
Clinique urologique.....	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Histologie.....	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	JUSTIN-BESANÇON
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON.
Médecine légale.....	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée.....	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale.....	HAZARD.
Physiologie.....	BINET (Léon).
Physique médicale.....	STROHL.
Technique chirurgicale.....	MOULONGUET.
Thérapeutique.....	AUBERTIN

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie),
 JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie),
 VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomic.....	{ CORDIER. N... DELARUE.		{ GARCIN. DE GENNES. HAGUENAU.
Anatomie pathologique	{ M ^{lle} GAUTHIER. VILLARS		{ LELONG.
Bactériologie.....	BONNET.	Médecine générale.....	{ LENÈGRE. MARCHAL.
Chimie médicale.....	N...		{ MOLLARET. MOUQUIN.
	{ AMELINE FÈVRE. FUNCK-BRENTANO	Médecine légale.....	{ SOULIÉ. DESOILLE
	{ MÈNÉGAUX.		{ DIGONNET.
Chirurgie générale...	{ PATEL. SICARD.	Obstétrique.....	{ LACOMME. SUREAU.
	{ N... N... N...		{ N...
Histologie.....	BULLIARD.	Ophthalmologie.....	RENARD.
Hydrologie.....	N...	Oto-rhino-laryngologie.	HALPHEN.
Hygiène.....	N...	Parasitologie.....	LAVIER.
	{ BARIÉTY. BERNARD (Ét.). BOULIN.	Parasitologie coloniale.	N...
	{ BROUET. CACHERA.	Pathologie expériment.	LEMAIRE.
Médecine générale....	{ COSTE. DELAY.	Pharmacologie.....	{ M ^{lle} J. LÉVY N...
			{ RICHET
		Physiologie.....	{ N...
		Physiologie médicale...	DESGREZ (H.).
		Thérapeutique.....	TURPIN.
		Urologie.....	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LORIER (Obstétrique), PIÉDELIÈVRE (Médecine légale), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{ GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique médicale....	{ ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHÉ Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale...	ECALLE.	Clinique urologique..	FEY.

V. — CHARGES DE COURS

	MM.		MM.
Puériculture.....	N..	Stomatologie.....	DECHAUME.
Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté.....	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint.....	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef.....	A. HAHN.
Bibliothécaires.....	M ^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HAZARD

Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider
cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR QUIGNON

*Qui a bien voulu nous suggérer le sujet de cette
thèse et qui a mis à notre disposition tous les moyens
pour la mener à bien.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FROMOLS

Qui a bien voulu nous aider dans nos expérimentations cliniques et qui s'est prêté avec complaisance à une étude de l'action de l'hexanitrate de mannitol sur lui-même.

L'HEXANITRATE DE MANNITOL

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle et l'angine de poitrine ont une thérapeutique assez variée. Des travaux récents ont fixé les conditions d'action de divers corps : l'alcool octylique et l'acétylcholine dans l'hypertension artérielle, les sympatholytiques de synthèse dans l'angine de poitrine. Tous ont une activité et une utilité, mais leur efficacité est inconstante, ils ne donnent aucune sécurité absolue d'action.

Quand il faut agir vite et à coup sûr, on a recours aux nitrites et aux nitrates, plus particulièrement à la trinitrine qui donne les résultats les plus nets, malgré l'accoutumance rapide dont il faut tenir compte.

En prenant la trinitrine comme point de départ on s'est efforcé de réaliser, dans la série des nitrates, des corps thérapeutiquement mieux adaptés : moins toxiques, d'activité au moins aussi grande, mais plus prolongée, et ne provoquant pas de phénomènes secondaires. Nous mentionnerons le nitrite d'amyle dont l'action brutale est extrêmement fugace ; le nitrite de soude très faiblement actif ; le tétranitrate d'érythrol qui provoque des phénomènes subjectifs désagréables, entre autres une céphalée tenace, très pénible.

L'un de ces composés mérite une attention particulière : l'hexanitrate de mannitol. Ce corps associe les qualités thérapeutiques de la trinitrine et du tétranitrate d'érythrol, en ce sens que son action est forte et prolongée : il est hypotenseur, par vaso-dilatation périphérique, mais il est aussi un bon médicament d'entretien et un antidyspnéique par son action tonique sur le myocarde. Très faiblement toxique, sa tolérance est parfaite ; on n'observe chez les malades traités par l'hexanitrate de mannitol aucun des symptômes fréquemment accusés par les personnes traitées par les autres nitrites ou nitrates. Bien au contraire, il détermine une sensation de bien-être et d'euphorie, plus ou moins accentuée suivant les malades, mais toujours remarquable.

Chimiquement connu depuis longtemps, en tant qu'explosif très violent, l'hexanitrate de mannitol est entré récemment dans la thérapeutique aux U.S.A.

Nous nous proposons, après un rappel rapide des propriétés générales des nitrites et des nitrates, de faire une étude de celles de l'hexanitrate de mannitol.

NITRITES ET NITRATES UTILISÉS COMME VASO-DILATATEURS

Principaux corps utilisés et mécanisme d'action.

Les différents corps utilisés, que ce soient les nitrites de soude, d'amyle ou d'éthyle, ou des nitrates organiques (trinitrine, tétranitrate d'érythrol, hexanitrate de mannitol), agissent tous par un même mécanisme : c'est-à-dire par vaso-dilatation périphérique sous l'influence des ions NO^2 libérés dans l'organisme. La stabilité des composés organiques en particulier, est croissante avec le nombre de radicaux NO^2 fixés par l'intermédiaire d'un O sur un carbone de la chaîne ; disposition chimique qui conditionne d'ailleurs surtout leur pouvoir vaso-dilatateur et par suite hypotenseur. La libération des NO^2 se fait sous l'influence de la fermentation microbienne intestinale, celle-ci étant active même sur les nitrites minéraux (BINZ et GERLINGER). On pourrait même, exceptionnellement, observer des intoxications par NO^2 , mais uniquement par absorption massive, comme par exemple de sous-nitrate de bismuth.

Le mécanisme de cette action générale des nitrates en tant que vaso-dilatateurs n'est pas universellement admis : en effet, on a constaté *in vitro* que des vaisseaux isolés réagissent aux nitrates en un temps rapide pour qu'une transformation en nitrites ait pu se produire ; d'autre part la dose active de trinitrine est le 1/100^e de la dose active de nitrite de soude, ce qui pourrait s'expliquer par une action directe. D'autre part les esters sont plus actifs que les sels minéraux : tout se passe comme s'ils se fixaient plus facilement sur la substance cellulaire. La réduction des nitrates en nitrites pourrait dès lors se faire seulement après la pénétration intracellulaire des nitrates et selon un processus encore mal défini. C.R. MARSHALL a montré que l'introduction de — OH ou — COOH dans les nitrates organiques diminue leur pouvoir vaso-dilatateur.

Nous observerons encore que les nitrates de mono-alcools sont moins actifs que ceux des poly-alcools. La trinitrine et le tétranitrate d'érythrol agissent quantitativement de façon identique si on injecte par voie intraveineuse des doses correspondant à une même masse de NO^2 ; *per os*, l'action du tétranitrate d'érythrol est plus lente, mais

plus prolongée, vraisemblablement parce que ce corps est moins soluble, donc moins rapidement absorbé et réduit.

En conclusion, on a tendance à admettre à l'heure actuelle, qu'il peut bien se produire une réduction des ions $O\text{-NO}^2$ en NO^2 , mais que cette réduction n'est peut-être pas indispensable à l'action des nitrates.

Action pharmacodynamique.

C'est une action générale de relâchement des fibres musculaires lisses.

Leur action est exclusivement musculaire. Elle se produit en effet :

- après ligature des vaisseaux cérébraux (MAYER et FRIEDRICH) ;
- après destruction de la moelle épinière (LAUDER BRUNTON) ;
- dans les fragments isolés d'organes et de vaisseaux (ATKINSON, COW) ;
- après dégénérescence nerveuse ;
- après injection d'apocodéine.

Notons au passage que certains auteurs allemands (RAAB en particulier) supposent au contraire que leur action est centrale, en raisonnant par analogie avec l'action du CO^2 dans les diverses formes d'hypertension artérielle, mais sans en apporter de preuve probante.

Nous allons voir plus en détail leur action sur chaque appareil :

1. APPAREIL CIRCULATOIRE.

L'effet le plus important des nitrites et le plus utilisé en thérapeutique est une rapide chute de la tension artérielle, due à une vasodilatation par action directe sur la paroi vasculaire.

Cette vaso-dilatation débute par les vaisseaux faciaux et méningés, ce qui se traduit par une rougeur de la face, une sensation de chaleur locale, des battements dans la tête, de la céphalée parfois. La rougeur est fugace, au contraire de la céphalée qui peut être persistante, surtout sous l'action du tétra-nitrate d'érythrol. (Il est à noter que ce phénomène ne semble pas se produire avec l'hexa-nitrate de mannitol). On observe également une dilatation des vaisseaux rétinien.

La vaso-dilatation s'étend ensuite aux vaisseaux profonds, ce qui cause une rapide baisse de tension artérielle.

Signalons qu'après inhalation de nitrite d'amyle, on observe d'abord une bradycardie, bientôt suivie d'une tachycardie réflexe par action sur le sinus carotidien, tellement importante qu'elle entraîne souvent une élévation temporaire de la tension artérielle, la vaso-dilatation débutante étant plus que compensée par la tachycardie (HEWLETT).

La baisse de la tension artérielle, est due exclusivement à l'extrême

vaso-dilatation produite par l'action directe du nitrite sur les artérioles. Il est toutefois possible que l'érythème initial de la face soit d'origine centrale.

Preuves de la vaso-dilatation : la baisse de tension se produit aussi bien après atropinisation. La vaso-dilatation peut être reconnue par :

l'inspection,
la pléthysmographie digitale,
la mesure de l'accroissement du débit veineux.

Capillaires : ils semblent être dilatés après injection locale de nitrite d'amyle. Mais peut-être n'y a-t-il qu'une action irritative banale (CARRIER) ?

Centre vaso-moteur : il n'est pas déprimé, mais stimulé par l'anémie cérébrale (PILCHER et SOLLMANN). Toutefois l'action périphérique dépressive, étant plus importante, l'emporte.

Vaisseaux coronaires : le débit est augmenté, la circulation cardiaque améliorée, d'où l'action probable dans l'angine de poitrine.

Electrocardiogramme : Les nitrates ne modifient pas le tracé. Cependant SCHERF et GOLDHAMMER, DRESSLER, étudiant les cardiogrammes des angineux, notent après l'exercice l'apparition d'anomalies dans le tracé. Ces anomalies ne se montrent pas si les malades ont préalablement absorbé des nitrates. Mais l'administration de nitrates après l'exercice est impuissante à faire revenir le tracé à l'état où il était avant l'effort.

2. TENSION OCULAIRE.

Fait très important, elle est augmentée, même quand il y a baisse de la tension artérielle (WESSELY). Il convient donc de ne pas prescrire de nitrate en cas de glaucome.

3. TACHYCARDIE.

En théorie, il se produit une tachycardie réflexe due à la dépression du centre vagal. En effet, elle ne se produit plus après section des vagues ou atropinisation.

Cette dépression des vagues est due à la baisse de la tension artérielle et non à l'action directe du nitrate.

La tachycardie est accompagnée d'un dicrotisme du poulx.

En pratique, rien n'est plus variable que l'action des nitrites sur le rythme cardiaque.

4. APPAREIL RESPIRATOIRE.

La respiration est parallèlement accélérée.

Il faut noter un relâchement des muscles bronchiques, qui est une indication de l'emploi des nitrates dans le traitement de l'asthme.

5. APPAREIL URINAIRE.

L'effet est variable, suivant la prédominance relative de la vaso-dilatation rénale ou générale. Néanmoins, il faut noter, chez les sujets très hypertendus, l'augmentation quasi constante de la diurèse, et de l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine.

6. LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

Sa tension est légèrement augmentée.

7. APPAREIL DIGESTIF.

Il se produit un accroissement notable de la sécrétion gastrique.

Temps de l'action.

La rapidité, la durée et l'intensité de l'action hypotensive des divers nitrates et nitrites sont nettement différentes suivant le corps considéré.

MATTHEW schématise dans le tableau suivant (légèrement adapté) les caractéristiques de cinq de ces corps :

Produit	Dose	1	2	3	4	5
Nitrite d'amyle	3 gtes	1	3 m.		7 m.	15
Trinitrine au 1/100 ^e ...	2-3 gtes	1	5 m.	2 m.	1/2 h.	25-30
Nitrite de soude.....	13-20 cg.	5	15 m.	20-60 m.	1-2 h.	32
Tétra-nitro-érythrol....	3-7 cg.	5	22 m.	2 h.	5-6 h.	35
Hexa-nitrate de mannitol	15 mg.	15	2 1/2-3 h. (1)	3 h.	6 h.	35

TABLEAU I.

1. Début de la baisse de T. A. en minutes après l'ingestion.
2. Baisse maxima de la T. A. obtenue en...
3. Temps pendant lequel se maintient la baisse maxima de la T. A.
4. Durée totale de l'action.
5. Baisse théorique de la T. A. systolique en mm. de Hg (la baisse diastolique atteint en moyenne la moitié des chiffres de cette colonne).

N. B. — Sauf le nitrite d'amyle, donné en inhalation, toutes ces substances ont été administrées *per os*.

(1) Il nous a semblé, d'après nos expérimentations, qu'avec l'hexanitrate de mannitol la baisse maxima de la T. A. était obtenue de façon plus précoce, et qu'elle se produisait en 1/2 heure à 1 heure.

On peut schématiser théoriquement l'action de ces différents corps par la courbe suivante, d'après GOODMAN et GILMANN (*Pharmacological Basis of Therapeutics*. N. Y., 1940, p. 552) :

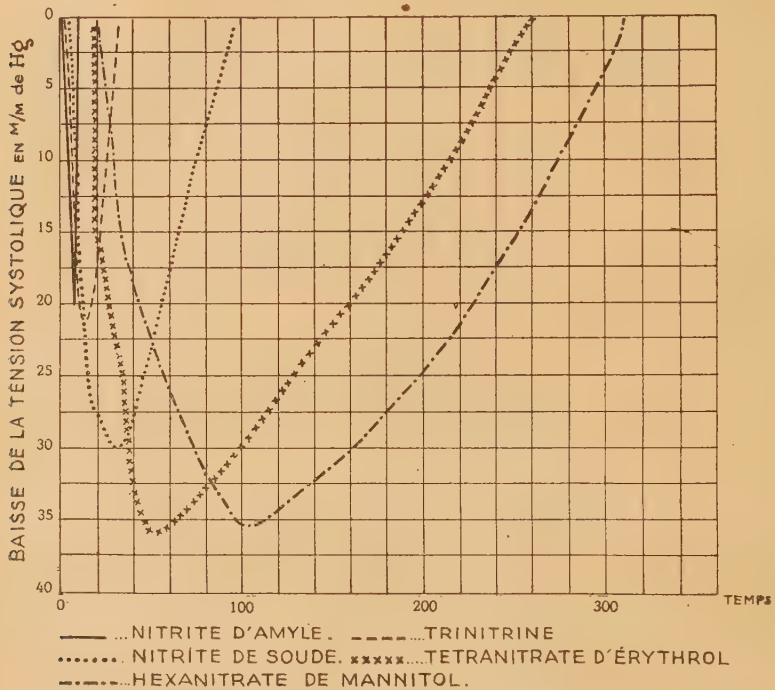


FIG. 1.

La valeur absolue des chutes de tension provoquées par les différents corps étudiés dépend en partie des réactions de compensation qui ont le temps de se manifester d'autant plus efficacement que le corps agit plus lentement.

Influence des doses.

La valeur absolue de la baisse de tension artérielle est fonction de la dose ; mais au delà d'une certaine limite l'augmentation cesse de croître. L'accroissement des doses n'a aucune influence sur la durée de l'action.

Influence des conditions pathologiques.

L'effet moyen est le même chez le sujet sain et chez le malade. En cas d'hypertension, la baisse de tension peut être plus grande quantitativement, mais le pourcentage et la durée de l'action sont les mêmes (WALLACE et RINGER).

Dans certains cas, il peut y avoir une très petite baisse de tension artérielle, peut-être parce que l'action vaso-dilatatrice périphérique est automatiquement compensée par un accroissement central du tonus, ou par perturbation de l'élasticité vasculaire.

Réactions individuelles.

Certains sujets nerveux peuvent souvent réagir par une élévation de la tension artérielle et une tachycardie ; d'autres par une bradycardie et une syncope, même avec de petites doses.

Ces réactions sont variables, selon que le sujet est plus ou moins sympathico- ou vagotonique.

La tolérance est parfois remarquable chez certains sujets.

Accidents.

Citons :

— Méthémoglobinémie, après des doses excessives de nitrite, se manifestant par cyanose et asphyxie ; toutefois, comme il ne se produit pas de lyse d'hématies, la guérison est de règle ;

— Œdème localisé ;

— Hypersudation ;

— Collapsus cardio-vasculaire ;

— Troubles visuels, surtout augmentation de la tension oculaire ;

— Augmentation de la pression intra-cranienne.

Ces accidents, à doses usuelles, sont très rares et pratiquement négligeables. Le seul incident à noter est la céphalée, plus ou moins pénible, assez persistante en général.

On a constaté, particulièrement chez les ouvriers qui fabriquent la nitroglycérine, des intoxications aiguës et chroniques (ictères, aménorrhée).

Traitement des accidents.

— Cessation de l'administration du nitrite ;

— Oxygénothérapie ;

— Médication anti-choc ;

— Evacuation du médicament se trouvant encore dans l'estomac ;

— Abaissement de la tête et élévation des membres.

En cas de collapsus cardio-vasculaire, il ne faut pas administrer de médicaments vaso-constricteurs, susceptibles de provoquer des aggravations.

Contre-indications.

Il résulte de ce qui précède que ces substances devront être employées avec une extrême circonspection, particulièrement chez :

- Les anémiés ;
- Les glaucomateux ;
- Les sujets qui, pour une raison quelconque, présentent une augmentation de la pression intra-cranienne.

Accoutumance.

Elle est de règle, particulièrement avec la trinitrine ; elle se produit souvent en deux ou trois jours, nécessitant rapidement l'augmentation des doses. Un repos de quelques jours la supprime. D'après MATTHEW, elle ne se produirait pas avec le nitrite de soude et le tétra-nitro-érythrol. Il nous semble qu'elle ne se produit pas non plus avec l'hexa-nitrate de mannitol.

Indications.

Les deux grandes indications principales de ces corps sont l'hypertension artérielle et l'angine de poitrine. Leur action n'est pas curative, mais amène la sédation des troubles fonctionnels. Ils perdent rapidement leur pouvoir, et il y a inconvénient à augmenter les doses. Aussi, en dehors des périodes de crise, on a avantage, pour désaccoutumer le malade, à les alterner avec d'autres médications, qui ont une action beaucoup moins puissante, mais plus durable.

On utilise accessoirement ces médicaments dans :

— L'insuffisance cardiaque : pour faciliter le travail du cœur, par une meilleure irrigation du myocarde, en association avec de la digitaline.

— La migraine, ou du moins certaines de ses formes où intervient un facteur spasmodique ;

— Les artérites ;

— Les hémoptysies, où ils ont été essayés ; toutefois, ici l'effet est moins net, et une grande prudence s'impose ;

— Le nitrite d'amyle est utilisé contre le spasme de l'œsophage (LEDOUX-LEBARD et NEMOURS-AUGUSTE) ;

— Le nitrite de soude peut être employé :

 dans les douleurs fulgurantes du tabès (ALQUIER) ;

 dans la thrombo-angéite oblitérante (RAVINA).

— Le nitrate de potassium est utilisé dans les crises d'asthme ;

— Ils peuvent être essayés dans la maladie de RAYNAUD, où les effets sont très variables par suite de la variabilité de réaction du sympathique vaso-moteur (LANGERON).

Dans un but diagnostique, l'épreuve du nitrite d'amyle permet le diagnostic des bradycardies et la distinction des divers états vago-sympathiques. On réalise également par la trinitrine l'épreuve de la réactivation des érythèmes.

Principaux corps utilisés.

Nitrite d'amyle : $C^5H^{11}NO^2$

Liquide jaune pâle, très volatil, de saveur piquante, d'odeur pénétrante spéciale.

Il est délivré en ampoules que l'on casse sur une compresse placée de préférence dans un cornet de papier fort, et le malade fait une ou deux fortes aspirations. Ceux qui en font un usage fréquent connaissent vite la dose efficace qui varie de I à V gouttes. Une dose plus élevée que la dose minima efficace n'a pas plus d'effet.

Les ampoules du commerce sont habituellement dosées à III gouttes. Son effet, très brutal, est très fugace,

Trinitrine (nitroglycérine) $C^3H^5(NO^3)_3$

Liquide huileux, incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, d'odeur éthérée faible ; mélangé à des poudres inertes il constitue la dynamite.

Les effets sont moins violents et plus durables que ceux du nitrite d'amyle. L'abaissement de la tension artérielle est net, mais parfois neutralisé par les phénomènes réactionnels qui entrent rapidement en jeu. La tachycardie est moins forte. La céphalée, les phénomènes nerveux sont moins constants et moins pénibles.

La trinitrine se donne par la voie buccale. On utilise soit la solution alcoolique au 1 100^e, soit une potion contenant III gouttes de cette solution par cuillerée. La dose optima est de III à IV gouttes par prise, qu'on peut renouveler plusieurs fois par jour sans inconvénient, la dose maxima théorique de X gouttes par jour étant aujourd'hui souvent dépassée.

VAQUEZ conseille une potion contre les douleurs de l'angine de poitrine dans laquelle on associe les effets sédatifs de la trinitrine, de l'héroïne, de la caféine et du sirop d'éther, dans la formule suivante par exemple ;

Solution alcoolique de trinitrine	LX gouttes
Chlorhydrate d'héroïne	cinq centigrammes
Caféine	1 g.
Benzoate de soude	2 g.
Sirop d'éther	60 g.
Eau	q. s. p. 100 cc.

Chaque cuillerée à café renferme III gouttes de la solution de trinitrine.

Mais cette forme liquide est d'un emploi peu commode quand le malade est obligé de sortir. Aussi emploie-t-on souvent des dragées contenant chacune III gouttes de la solution de trinitrine et de la caféine. Le malade doit croquer les dragées, et ne les avaler qu'au bout d'une minute, l'absorption se faisant mieux par la muqueuse buccale (GROSSMANN).

Enfin, pour le traitement de l'hypertension artérielle, il existe diverses dragées contenant de la trinitrine associée à divers anti-spasmodiques et sédatifs.

Mais la trinitrine présente un grand défaut : c'est sa destruction progressive.

R. PAULAI, dans un très intéressant travail, après avoir mis au point une technique de dosage colorimétrique spécifique des esters nitriques, a étudié une série de préparations spécialisées contenant de la trinitrine, ce qui lui a permis de constater qu'avec le temps celle-ci se détruit progressivement, le déficit constaté pouvant aller jusqu'à la disparition totale. Cette destruction est due à la saponification lente de la trinitrine, ester liquide particulièrement fragile et instable, sous l'influence des matières organiques (extraits mous), et de la forte alcalinité de la plupart des préparations. On ne saurait nier l'importance de ce fait, d'autant plus qu'il s'agit d'un médicament d'urgence, d'action immédiate, dont le praticien et le patient sont en droit d'attendre des effets déterminés.

Nitrite de soude NO²Na.

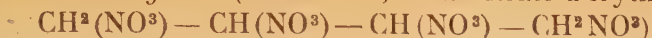
C'est une poudre cristalline blanche, déliquescente, donc très soluble dans l'eau.

Son action est plus faible et plus lente, mais plus prolongée que celle des corps précédents. Du fait de la lenteur de son action, l'abaissement de la tension artérielle est souvent masqué par des réactions de compensation.

On lui reproche : 1° un pouvoir méthémoglobinisant particulièrement fort, mais dont pratiquement il n'y a pas à tenir compte en thérapeutique ; 2° de ne pas agir sur la tension minima ; 3° de diminuer le pouvoir d'élimination du rein.

Il se prescrit à la dose de 10 à 25 centigrammes en ingestion, ou de 2 à 5 cg. en injections sous cutanées.

Tétranitro-érythrol (tétranitrol, tétra-nitrate d'érythrite)



Son action est lente, mais prolongée. Mais VAQUEZ ne lui reconnaît pas d'avantage sur la trinitrine. De plus, il provoque plus facilement que les autres de la céphalée et des bourdonnements d'oreille.

Il se prescrit en comprimés de 1 centigramme à la dose de 2 à 5 par jour.

Comparaison entre les effets des divers nitrites.

En résumé, les principales caractéristiques de chacun des corps de cette série sont :

Le nitrite d'amyle a des réactions immédiates très brutales et très fugaces, et donne souvent une hypertension réactionnelle.

Le nitrite de soude a une action beaucoup plus douce et lente ; mais il n'agit pas sur la tension minima, et son action sur la tension maxima est souvent masquée par des réactions de compensation ; de plus, il bloque la fonction rénale.

Le tétranitro-érythrol possède à peu près l'efficacité de la trinitrine, bien que son action semble être plus prolongée. Mais il occasionne souvent des céphalées particulièrement intenses, et est assez difficilement accepté par les malades.

De ce fait, le principal corps utilisé actuellement est la trinitrine ; son action est assez puissante, mais brutale, bien que son effet hypotenseur ne soit pas constant ; son effet est assez rapide, mais ne dure pas très longtemps ; elle est peu toxique, ne donnant pas lieu à des inconvénients importants lors de son absorption, et laissant une assez grande marge de sécurité dans sa posologie ; mais elle donne lieu très rapidement à l'accoutumance.

A côté de ce produit classique, l'hexa-nitrate de mannitol mérite de prendre une place de plus en plus importante, qu'il acquiert déjà en Amérique, et qu'il acquerra certainement dans un proche avenir en France, car il présente de nets avantages sur les autres corps de la série.

Son action est sans contredit la plus puissante de tous les nitrites sur la baisse de la tension artérielle et la vaso-dilatation. Elle n'est pas brutale. Elle se développe assez lentement, il est vrai, mais persiste 6 heures. Elle est beaucoup plus constante et plus rarement compensée par des phénomènes réactionnels. Ce corps est moins toxique que la trinitrine. Enfin, il n'y a pour ainsi dire pas d'accoutumance.

Nous allons d'ailleurs maintenant étudier de plus près les caractéristiques et l'action détaillée de ce corps

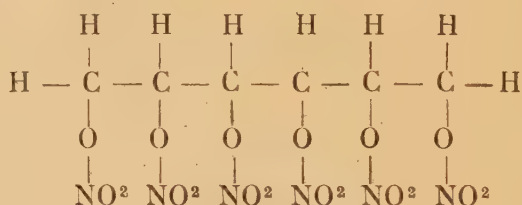
HEXANITRATE DE MANNITOL

A. — Etude chimique.

L'hexanitrate de mannitol (syn.: nitro-mannite, nitrate de mannitol, hexanitromannite) a pour formule :



soit développée :



poids moléculaire : 452,142.

C : 15,93 H : 1,78 O : 63,69 N : 18,53

Propriétés : L'hexanitrate de mannitol se présente en petites et fines aiguilles blanches, sans odeur ni saveur.

Point de fusion : 108°-109° (Maquenne).

Le dosage de l'azote donne de 18,3 à 18,6 %.

Solubilité : Ce corps est pratiquement insoluble dans l'eau. De très faibles proportions d'humidité influent énormément sur sa solubilité dans certains solvants :

	A froid (15°)	A chaud (ébullition)
Alcool à 96°	50	9
Alcool absolu	30	5
Alcool méthylique	14	4
Acétone	1,5	
Eher	30	
Chloroforme	140	15
Benzine	120	10

L'hexanitrate de mannitol est un explosif : on ne doit pas oublier cette propriété au cours des manipulations, en particulier pour la

détermination du point de fusion. La stabilité du produit cristallisé aux températures habituelles (jusqu'à 75°) est telle qu'il peut cependant être employé commercialement. Pour les usages pharmaceutiques on lui enlève absolument tout caractère explosif en le mélangeant avec au moins 5 fois son poids d'un hydrate de carbone.

IDENTIFICATION ET DOSAGE :

1° Identification :

On épuise par l'éther ou le chloroforme la poudre obtenue en pulvérisant quelques comprimés ; on évapore la solution jusqu'à siccité ; sur l'extrait sec on caractérise l'hexanitrate de mannitol :

- par son point de fusion ;
- par une goutte de diphenylamine qui donne une coloration bleue intense due aux groupes NO².

2° Dosage :

Il peut être effectué par 3 méthodes :

- a) par pesée de l'hexanitrate de mannitol après extraction par la méthode précédente ;
- b) par dosage de l'azote total avec l'alliage de DEWARDA ;
- c) par la méthode colorimétrique, mise au point par R. PAULAI, pour le dosage de la trinitrine et autres esters nitriques. Cette technique, très précise, a en outre l'avantage d'être spécifique des esters nitriques et permet en conséquence le contrôle de leur conservation dans les préparations pharmaceutiques.

Appliquée aux préparations contenant de la trinitrine, cette méthode colorimétrique montre que la trinitrine, ester très fragile, se détruit progressivement, le déficit constaté pouvant aller jusqu'à la disparition totale.

L'hexanitrate de mannitol, ester cristallisé, est d'une plus grande stabilité ; mélangé d'autre part à un excipient rigoureusement neutre et inactif, il se conserve sous une forme inaltérée ; le dosage colorimétrique pratiqué sur des comprimés dosés à 0 gr. 01 et préparés depuis plusieurs mois, a donné les résultats suivants :

1 ^{er} dosage	0,0097
2 ^e —	0,0099
3 ^e —	0,0097

B. — Etude pharmacodynamique.

L'hexanitrate de mannitol, chimiquement connu de longue date, a été jusqu'à ces dernières années très peu étudié du point de vue thé-

rapeutique. La première mention relevée est l'étude de BRADBURY (1892) qui l'utilise dans l'angine de poitrine, les manifestations douloureuses des anévrysmes, la maladie de Raynaud, l'asthme cardiaque, les maux de tête de l'hypertension. Les doses employées par cet auteur varient de 0,03 gr. à 0,12 gr. Il avait utilisé également la solution alcoolique à 1 %, à la dose de 5 cc. 5 correspondant à 0 gr. 055 d'hexanitrate de mannitol.

Puis en 1910, GOODMAN et GILMANN publient l'étude comparée des modifications de la tension artérielle par divers nitrites parmi lesquels l'hexanitrate de mannitol. En 1941, HEPPEL fait une étude pharmacologique de l'hexanitrate de mannitol. Depuis, aux Etats-Unis, l'hexanitrate de mannitol est employé comme traitement de durée de l'hypertension, comme prophylactique des crises d'angine de poitrine, des crises de dyspnée asthmatiforme et des cardiaques hypertendus.

Nous avons fait sur l'hexanitrate de mannitol une série de recherches personnelles dont nous donnons ci-dessous les résultats.

1. TOXICITÉ.

Nous avons préparé la poudre suivante :

Hexanitromannite	1 gr.
Lactose	99 gr.

A un premier lot de 10 souris nous avons fait ingérer par chaque animal cinq centigrammes de poudre correspondant à 0 milligramme 5 de principe actif. Tous les animaux ont survécu.

A un second lot de 10 souris nous avons fait ingérer dix centigrammes de poudre par animal. Aucun incident à signaler.

Cette dernière dose de 10 centigrammes correspond à un milligramme d'hexanitrate par animal de 20 grammes, soit 50 milligrammes par kilog d'animal. Ceci correspondrait, bien que l'on ne puisse extrapoler les quantités, à 3 grammes pour 60 kg. de corps humain.

La dose thérapeutique optima est chez l'homme de 20 milligrammes en une seule fois ; la dose maxima en une seule prise : 30 mg ; la dose maxima journalière : 50 mg. La dose journalière est donc 60 fois moindre que la quantité de 50 mg. par kg., reconnue non toxique chez la souris.

Nos résultats concordent avec ceux de HEPPEL (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1941, p. 72) qui, expérimentant la toxicité de l'hexanitrate de mannitol sur les souris, a publié les chiffres suivants :

1^{er} mode d'administration : injections intrapéritonéales avec hexanitrate de mannitol en solution dans le mélange triacétine-acétone.

Nombre de souris	Dose en mgr. par souris de 30 gr.	Nombre de morts	Mortalité %
24	5	0	0
24	10	2	6
24	12 1/2	4	17
24	14,6	3	12
16	16,6	4	25
20	18,7	8	40
24	30,8	20	84

2^e mode d'administration : par sonde stomacale.

6 rats mâles de 100 gr. reçoivent 1 gr. 25 par kilogr. sans incident.

3^e mode d'administration : mélange à la nourriture.

L'administration prolongée de 11 milligrammes par jour à 12 rats de 60 gr. n'a permis de déceler après 24 semaines aucune action apparente sur la croissance, l'aspect et l'appétit de l'animal.

Les coupes des tissus des 12 rats servant à cette expérience et de 5 rats de contrôle ont donné ces résultats : les tissus hépatiques, cardiaques, rénaux et cérébraux n'ont montré aucune modification ; les coupes de testicules et de poumon n'ont montré aucune anomalie. La rate seule est faiblement congestionnée.

Conclusion. — On est en droit de conclure à l'innocuité de l'hexanitrate de mannitol aux doses utilisées en clinique. Ceci est d'ailleurs pleinement confirmé par les observations faites dans les services hospitaliers : aucun incident n'a été signalé par les malades ou relevé par les examens.

II. MODE D'ABSORPTION.

L'hexanitrate de mannitol est absorbé lentement par la voie intestinale après saponification. Ceci résulte des faits que nous allons signaler :

L'hexanitrate de mannitol a une action dépressive sur la pression sanguine beaucoup plus prolongée qu'aucun autre ester nitrique de polyol (LAWRENCE, *Arch. Int. Méd.*, 1912, 9, p. 409).

D'autre part, l'action de tous ces composés, injectés dans les veines de chats anesthésiés, s'est montrée fugitive et semblable en ce qui concerne la diminution de la pression sanguine (même auteur et HERRMAN, *Proc. Am. Soc. Pharm. and Exp. Thérap.*, 1926, 27, 259).

On est donc en droit de penser que l'action prolongée de l'hexanitrate de mannitol provient de sa faible vitesse d'absorption. Cette hypothèse est confirmée par les expériences suivantes de HEPPEL : il administre à de jeunes rats, soumis au jeûne pendant 48 heures, une

quantité importante d'hexanitrates de mannitol d'une part et de trinitrine d'autre part. Les animaux sont sacrifiés à des temps successifs ; le tractus gastro-intestinal est soigneusement disséqué et on y effectue le dosage des nitrites. On constate en 6 heures la disparition totale de la trinitrine chez les 6 rats en expérience. Au contraire l'hexanitrates de mannitol n'est absorbé que de 20 à 30 % à la 3^e heure et persiste encore à la 6^e heure dans une proportion variant de 0 à 20 %.

Conclusion. — On peut conclure que l'action pharmacodynamique de l'hexanitrates de mannitol se fait plus lentement que celle des autres esters nitriques de polyols. Les phénomènes de vasodilatation se produisent plus progressivement et d'une manière plus durable.

III. ACTION DE L'HEXANITRATE DE MANNITOL SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE DU CHIEN.

Elle a été étudiée comparativement avec celle de la trinitrine.

L'animal est anesthésié au chloralose à la dose habituelle de 0,10 gr. par kilogramme.

On dénude le paquet vasculo-nerveux du cou et on introduit dans la carotide une canule reliée au manomètre par un tuyau rempli d'une solution anticoagulante de sulfate de magnésium à 25 %.

D'autre part, on fixe sur le thorax de l'animal un pneumographe constitué par une chambre à air munie d'un tuyau métallique et reliée par un jeu de tubes de verre et de caoutchouc à un tambour de Marey enregistreur.

Le tracé observé sur le cylindre enregistreur met d'abord en évidence une pression artérielle et une respiration normales.

On injecte alors par la saphène une solution alcoolique d'hexanitrates de mannitol telle que soit administré 1 mg. 7 de produit actif par kilogramme d'animal. On a pris la précaution de s'assurer que l'injection de la même quantité de l'excipient (alcool à 80°) était sans effet sur la respiration et la pression.

On observe immédiatement après l'injection une chute de la pression sanguine qui s'accompagne d'une légère augmentation de la fréquence respiratoire avec diminution d'amplitude. Très rapidement la respiration reprend son rythme normal alors que la pression sanguine remonte lentement et que dans les limites de l'expérience la récupération tensionnelle n'est jamais totalement atteinte. A noter que l'image des contractions cardiaques est très sensiblement normale compte tenu de la tachycardie réactionnelle, qui est physiologique ; la succession des ondes d'hypertension inspiratoire est régulière ; l'ensemble de la courbe reste nettement au-dessous de la tension artérielle de départ (fig. 2).

Nous avons réalisé une expérience similaire avec une solution de trinitrine. Toutes les conditions d'expérience étant les mêmes nous

avons cherché quelle était la dose de trinitrine capable de reproduire une chute de tension sensiblement voisine de celle obtenue avec l'hexanitate de mannitol ; cette dose est de 1 mgr 25 par kilogramme d'animal. On observe sur le tracé la même chute de pression accom-

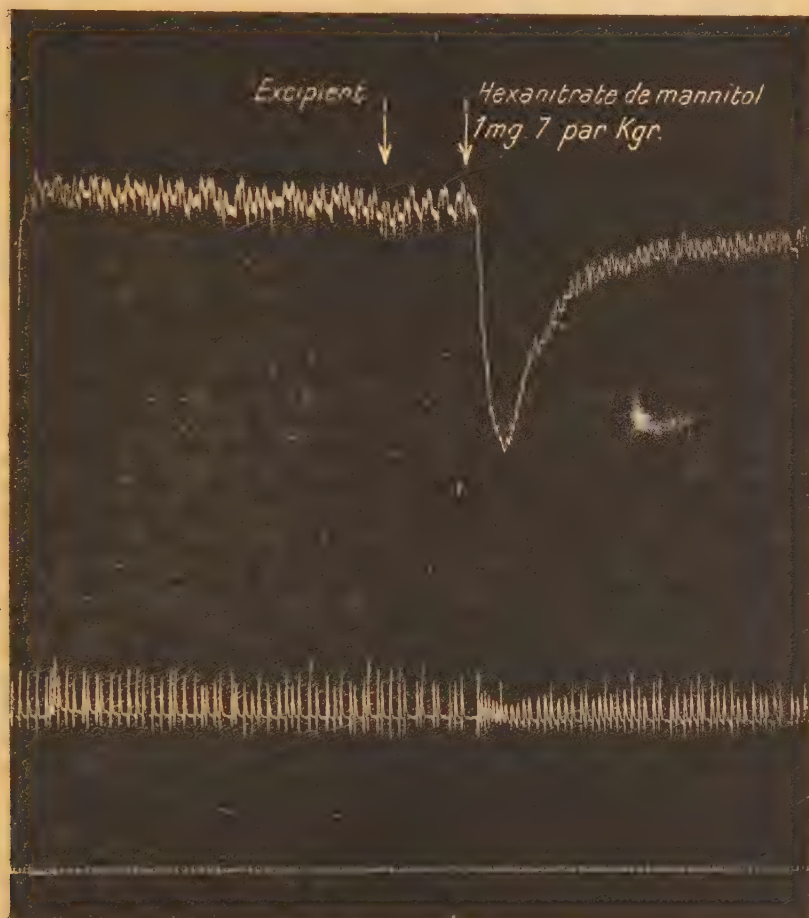


FIG. 2.

Malgré l'hypotension, la tachycardie et la tachypnée, l'image des ondes cardiaques et respiratoires reste physiologique.

pagnée d'une accélération du rythme respiratoire avec augmentation d'amplitude. Mais alors qu'avec l'hexanitate de mannitol l'image du tracé tensionnel redevient rapidement normale bien qu'hypotendue, ici l'irrégularité du tracé traduit un trouble de la contraction cardiaque, témoin d'une intoxication certaine (fig. 3).

Si on augmente la dose de trinitrine jusqu'à 1 mg. 7, comme pour l'hexanitate de mannitol, le phénomène d'intoxication s'exagère. A noter un énorme accroissement de l'amplitude respiratoire (fig. 4).

Conclusions. — L'analyse pharmacodynamique comparée de la trinitrine et de l'hexanitate de mannitol montre qu'à action hypotensive équivalente la trinitrine déclenche un trouble de la contraction cardiaque alors que l'hexanitate de mannitol maintient un tracé à image normale simplement décalé dans le sens de l'hypotension.

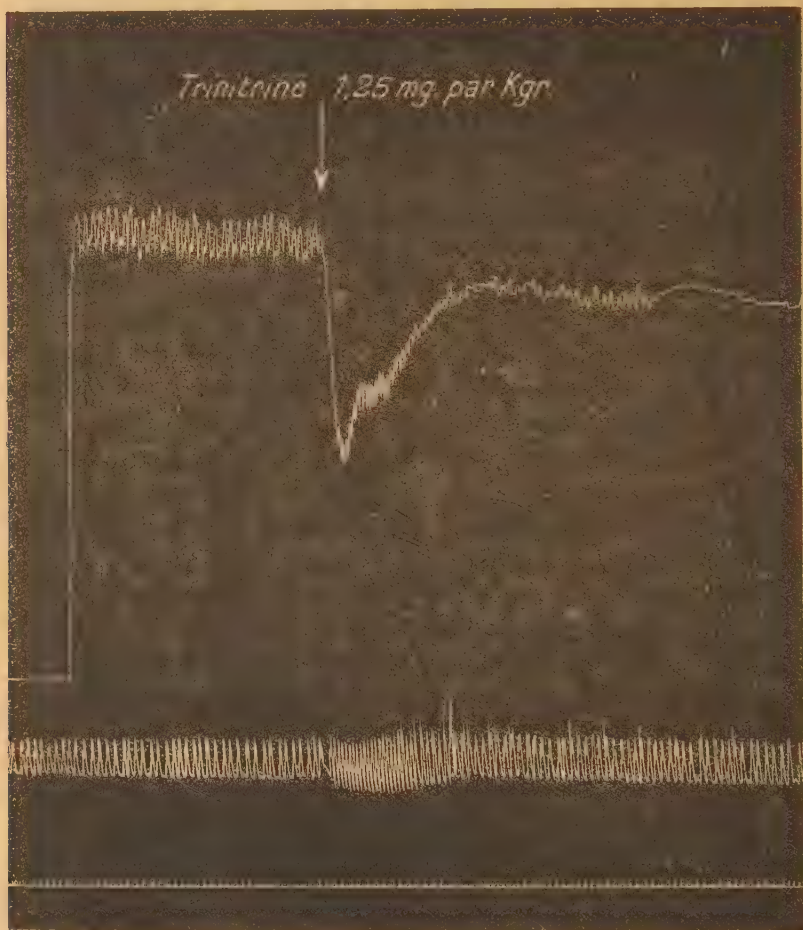


FIG. 3

Irrégularité du tracé, témoin d'une intoxication certaine.

Il faut observer que ces expériences réalisées par la voie intraveineuse ne peuvent fixer l'action de l'hexanitate de mannitol dans le temps, puisque, ainsi que l'ont observé HEPPEL d'une part et HERRMAN d'autre part, les nitrates ou nitrites administrés par voie intraveineuse ont une action hypotensive assez identique, mais fugace, alors que l'action lors de l'administration par voie digestive est toute différente.

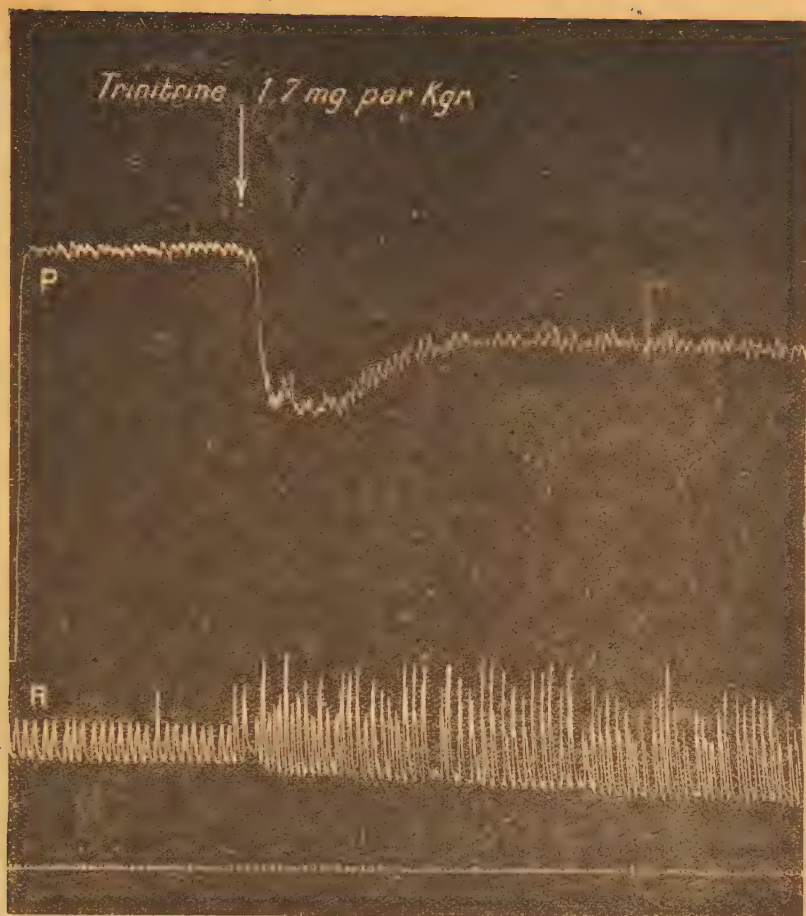


FIG. 1.

A cette dose, les phénomènes d'intoxication s'exagèrent.
Accroissement énorme de l'amplitude respiratoire.

IV. ACTION SUR LES DIVERS APPAREILS CHEZ L'HOMME.

1^o Appareil circulatoire.

La vaso-dilatation est considérable, entraînant une baisse de tension élevée, sauf, comme pour tous les nitrites, chez les malades atteints d'artériosclérose prononcée (Dans ce cas, comme dans tous les cas où l'on n'obtient aucun effet appréciable, il est inutile de continuer la médication).

Il est à noter que la vaso-dilatation faciale et méningée n'est pas considérable, car on n'observe pas de rougeur de la face, et pour ainsi dire jamais de céphalée. Ceci pourrait provenir du fait que ces phénomènes seraient d'origine centrale (SOLLMAN).

Il est très intéressant de pratiquer des examens de fond d'œil chez les malades dont la tension baisse peu ou pas du tout, la dilatation des vaisseaux réiniens étant constante quand l'hexanitrate de manitol agit et pouvant en quelque sorte servir de test de l'action de ce produit.

La vaso-dilatation des vaisseaux coronaires est nette et considérable, amenant une amélioration de l'irrigation du myocarde (action probable dans l'angine de poitrine et l'insuffisance myocardique).

2° Rythme cardiaque.

L'effet de l'hexanitrine sur le rythme cardiaque et la fréquence du pouls est des plus variable, dépendant sans doute de la constitution vago- ou sympathicotonique du sujet. Nous avons pu observer des tachycardies comme des bradycardies. Dans certains cas même il n'y avait pas de modification notable.

3° Rythme respiratoire.

Il est également modifié de façon très variable, bien qu'il se produise le plus souvent une accélération.

V. TOLÉRANCE.

Voici quelques conclusions que nous avons tirées de l'étude des malades que nous avons pu suivre :

1° Pour une dose unique variant de 0,01 à 0,04 gr.

Dans un seul cas nous avons noté une céphalée nette.

WEAVER sur 28 personnes traitées n'a observé aucune réaction importune.

2° Au cours de traitements continus.

Pour des doses qui n'ont jamais été supérieures à 0 gr. 01 les malades n'ont accusé aucun trouble justifiant la cessation du traitement. Trois des malades qui appartiennent au groupe de ceux dont la tension n'a pas réagi favorablement par une baisse ont accusé entre le troisième et le quatrième jour des vertiges qui ont disparu dans la journée malgré la continuation du médicament.

Nous n'avons pu encore établir de comparaisons entre la façon dont sont supportés les divers composés nitrés utilisés en thérapeutique, mais nous rapportons les constatations de WEAVER :

Nitroglycérine : 32 personnes traitées.

8 eurent des maux de tête graves,

1 une sensation de chaleur dans la tête,

1 des vertiges.

Nitrile de soude : 28 personnes traitées.

1 eut des maux de tête occipitaux graves;

1 eut des nausées et vomit.

Tétranitrate d'érythrol : 24 personnes traitées,

4 eurent des maux de tête graves.

Hexanitrate de mannitol : 28 personnes traitées,

Aucune n'eut de réaction importune.

VI. PRÉSENTATION ET POSOLOGIE.

L'hexanitrate de mannitol est en pratique utilisé sous forme de tablettes ou de comprimés, contenant 1 partie de principe actif pour 9 parties d'excipient inerte, en général du lactose.

Les Américains l'administrent à la dose d'une tablette de 16 ou 32 mgr. toutes les 4 ou 6 heures. Nous préférons personnellement donner un ou deux comprimés de 10 mgr. toutes les 6 heures.

Nous avons essayé l'effet de doses progressivement croissantes d'hexanitrate de mannitol chez deux sujets normaux, et nous sommes arrivé aux conclusions suivantes :

— *le seuil d'action* utile semble être aux environs de 10 mgr. par prise, dose à laquelle on observe l'apparition de phénomènes vraiment nets. Des doses moindres peuvent avoir une action dans certains cas, mais celle-ci semble faible et éphémère. Nous n'avons malheureusement pas pu étudier l'action des petites doses dans la cure d'entretien.

— *la dose utile* par prise varie suivant les malades entre 0 gr. 010 et 0 gr. 020.

— *la dose maxima* par prise semble être de 30 mgr., ainsi que le montre l'observation suivante d'un sujet sain :

Observation I.

M. F...

T. A. initiale : 14-9.

Ingestion de 30 mgr. d'hexanitrate de mannitol.

25 minutes après l'ingestion, on note une sensation de bien-être remarquable, et une augmentation de la puissance et de l'amplitude des battements cardiaques.

30 minutes après l'ingestion, on note une légère baisse de la T. A. à 13 1/2-8. baisse faible et d'apparition tardive.

Puis apparaissent des signes d'intolérance : tressaillements palpébraux, tintements d'oreille, assourdissement des bruits du cœur, palpitations, légère dyspnée, énervement grandissant contrastant avec une forte somnolence. En même temps la T. A. remonte à 14-9 et s'y stabilise.

Naturellement, cette dose peut être plus ou moins bien supportée

selon les susceptibilités individuelles et l'état du malade, et d'autres sujets ont parfaitement supporté l'absorption de 30 mgr. d'hexanitrate de mannitol. Néanmoins, à partir de cette dose, nous conseillons avec les Américains de surveiller attentivement les malades, afin de pouvoir à tout moment noter la baisse de tension artérielle et dépister les effets secondaires et les manifestations d'intolérance. En général, il vaut mieux utiliser la posologie minima active.

C. Etude clinique.

Grâce à l'obligeance du Professeur LANGERON, de Lille, et du D^r DUPERRAT, de l'Hôpital de Montfermeil, nous avons pu vérifier l'action de l'hexanitrate de mannitol sur des malades et constater nous-même ses effets, qui sont bien tels que le laisse supposer l'étude pharmacodynamique, et que l'ont constaté avant nous les différents auteurs qui ont déjà étudié ce produit.

La plus belle application de l'hexanitrate de mannitol est, sans contredit, l'hypertension artérielle et surtout l'hypertension solitaire. C'est sur cette affection que nous avons surtout porté notre attention et nos recherches. Mais il est d'autres affections dans lesquelles l'emploi de ce médicament est intéressant : c'est d'abord l'angine de poitrine, ou malheureusement, faute de malades intéressants (car il convient d'étudier l'action de ce produit chez des sujets qui ne prennent pas de trinitrine et en pleine crise), nous n'avons pas pu pousser l'étude à fond, mais où il semble acquis que, vu ses propriétés et la lenteur relative de son action, l'hexanitrate de mannitol puisse être surtout un médicament de prévention des crises et d'entretien. C'est ensuite l'insuffisance myocardique, où, seul, quand elle est légère, ou associé avec un traitement tonicardiaque, l'hexanitrate possède un effet tonique des plus remarquables. Enfin, il est d'autres maladies où, comme d'ailleurs tous les nitrates, l'hexanitrate de mannitol a un effet des plus variable et inconstant, mais parfois certain, c'est la maladie de Raynaud, les artérites, etc...

Nous avons relevé 22 observations, que nous publions ci-après, en regrettant qu'elles soient moins nombreuses et complètes que nous l'aurions voulu.

I. — *L'hypertension artérielle.*

A. — MÉCANISME ET ASPECTS CLINIQUES

RÉGULATION TENSIONNELLE A L'ÉTAT NORMAL.

La tension artérielle est équilibrée par divers facteurs :

1^o C'est d'abord le système nerveux vago-sympathique qui agit dans les deux sens, vaso-dilatation ou vaso-constriction, suivant le cas.

2° C'est ensuite le rôle de diverses hormones hypertensives ou hypotensives, et peut-être le passage dans le sang d'autres substances, peut-être excrémentielles, comme la tyramine (LOEPER).

3° Ce sont enfin des modifications du sang (qualités physiques et chimiques, tension osmotique), du cœur (énergie de l'impulsion, débit systolique, capacité, rythme, etc...), des vaisseaux (perméabilité, élasticité, pouvoir spécial de propulsion peut-être, etc...).

HILDEBRAND considère les facteurs dynamiques suivants de la régulation de la tension artérielle chez un sujet normal :

Volume de sang par pulsation cc.	Débit/min. litres	Capacité respiratoire	Débit-kg.	E dyne/ cc. (1)	W d/sec/ cc. (2)	Pouls	T. A. moy. mm. Hg	Poids kg.
66	4,5	474	70	1.800	1.800	72	98,9	65

HYPERTENSION EXPÉRIMENTALE.

Trois procédés ont été utilisés pour obtenir une hypertension permanente :

1° D'AUTREBANDE sectionne les 4 nerfs dépresseurs (nerfs de Héring et nerfs de Cyon) Il obtient une hypertension accompagnée d'une tachycardie permanente.

2° DICKSON et HELLER injectent par voie sous-occipitale une suspension de kaolin, réalisant une hypertension d'origine centrale ;

3° GOLDBLATT comprime progressivement une artère rénale ; il se produit, malgré l'énervation du rein, une hypertension durable, et sans signes visibles de sclérose rénale. On a pu isoler de ce rein une substance hypertensive (rénine de ROGER et JUSTIN-BESANÇON ; substance analogue à la tyramine pour d'autres auteurs) qui serait détruite ou éliminée par le rein normal.

C'est de cette expérience qu'est née la théorie rénale de l'hypertension.

Il faut toutefois remarquer que cette expérience ne peut éliminer tout à fait l'intervention des diverses hormones, d'autant plus que, bien qu'on n'ait pu caractériser de décharge d'adrénaline dans le sang, l'hypertension ne se produit plus chez l'animal ayant subi au préalable l'ablation des surrénales (CLERC).

$$(1) E = \frac{K}{V} = \frac{\text{élasticité}}{\text{capacité}} = \text{résistance élastique.}$$

$$(2) W = \frac{T. A. \text{ moyenne.}}{\text{force du courant}} = \text{résistance périphérique.}$$

MODIFICATION DES FACTEURS RÉGULATEURS DE LA TENSION DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE.

Pour HILDEBRAND, on assisterait aux modifications suivantes :

une tension élevée peut être le résultat d'une augmentation du volume par pulsation ou du débit par minute :

elle peut être la suite d'une augmentation de la capacité respiratoire ou de la résistance périphérique (c'est en ce dernier point que sa théorie s'accorde avec celle de LENÈGRE).

Chez l'adulte ces formes de l'hypertension physique se combineraient comme suit dans le cadre des hypertensions cliniques :

Formes cliniques de	N°	Volume/ pulsation normal 60 cc.	Débit, minute normal : 4, 5 l.	Résistance élastique normal : 1.800 d/cc.	Résistance périphérique normal 1.800 d/sec./cc.
Hypertonie essentielle	1	augmentés		augmentée	
ou hypertension rouge	2				
Forme de transition ...	3	augmenté	augmenté	augmentée	
Hypertension pâle = glomérulo-néphrite sub-chronique vasculaire ou chronique diffuse ; sclérose maligne.	4				augmentées

N. B. — La glomérulo-néphrite diffuse aiguë occupe une place à part, puisqu'elle est susceptible de se dérouler aussi bien sous l'aspect d'une forte hypertension-résistance (4) que sous celui d'une forte hypertension du volume/pulsation et débit (1).

PATHOGÉNIE DE L'HYPERTENSION.

Voyons maintenant quels sont les facteurs qui peuvent modifier ces conditions d'équilibre de la tension sanguine.

On peut envisager successivement le rôle de :

1° Le cœur :

s'il a un rôle certain dans la production d'une hypertension transitoire, surtout dissociée, son rôle ne paraît pas habituel dans l'hypertension permanente.

2° Le sang :

il peut contenir des substances hypertensives, nous y reviendrons tout à l'heure.

Il peut aussi subir des modifications physiques :

— l'augmentation de la masse sanguine, par ingestion excessive de

liquide par exemple, ne semble agir que pour aggraver une hypertension déjà existante, quand le mécanisme régulateur est lésé.

Pour HILDEBRAND, le volume sanguin par pulsation et le débit seraient augmentés dans l'hypertension essentielle ;

- l'hyperviscosité sanguine est très inconstante ;

— mais la tension superficielle est habituellement augmentée, ce qui a conduit à l'idée de traiter l'hypertension par l'alcool octylique, qui abaisse cette tension superficielle (CLERC).

3° La résistance vasculaire :

c'est elle qui jouerait le rôle capital dans la plupart des hypertension-sions. Elle peut tenir à plusieurs causes :

a) *Etat de la paroi vasculaire.* — Il semble peu vraisemblable qu'une artériosclérose primitive, qui d'ailleurs est exceptionnellement généralisée, puisse être à l'origine de l'hypertension ; on peut envisager un spasme vasculaire, ou un état particulier de tension des parois ou une hypertonie (PAL, KYLIN).

Ce serait sous l'influence de ce spasme ou de cette hypertonie qu'on pourrait voir se développer des lésions artériolo-capillaires secondaires (WAGENER, VOLHARD), qui sont des complications ; elles peuvent se développer au niveau du cœur, du cerveau, des reins (néphro-angio-sclérose secondaire).

Pour LENÈGRE, l'hypertension artérielle serait toujours due à un dérèglement du système régulateur tensionnel, portant sur l'appareil vasculaire, et principalement artériel. Tout se passerait comme si les résistances périphériques étaient très augmentées.

b) *Système nerveux.* — Il peut d'abord, sous des incitations diverses, hormonales ou autres (tumeur de l'étage postérieur (MICHON) ; atteinte du cerveau intermédiaire par un processus encéphalitique ou toxique (CO-Ph), agissant par vaso-constriction réflexe (STURM) ou libération de vaso-pressine (BIERHAUS), déclencher la vaso-constriction.

Il pourrait également, par hypertonie primitive du système sympathique, déclencher une hypertonie vasculaire.

c) *Théorie humorale.* — Tout d'abord il pourrait y avoir une décharge excessive d'adrénaline. Ce cas semble se réaliser dans l'hypertension paroxystique, liée à une tumeur médullo-surrénale. En dehors de ce cas, l'hyperadrénalinémie ne semble pas prouvée.

On peut aussi invoquer (dans l'hypertension rouge, pour parler comme VOLHARD), le déficit des glandes hypotensives (pancréas, foie et surtout ovaires) ou l'hyperfonctionnement thyroïdien et surtout hypophysaire (BERBLINGER).

Interviendraient également d'autres substances non hormonales, provenant des déchets de l'organisme, et normalement éliminées par les urines ; ces substances, faisant partie du groupe des « pressines »,

caractérisées par la présence d'un noyau phényle, seraient multiplés ; la plus importante en serait la tyramine. D'après des expériences de LOEPER, ces substances ne seraient pas produites dans le rein, comme le pense VOLHARD, mais par tout l'organisme, principalement dans l'intestin, par transformation de la tyrosine des tissus en tyramine, et grâce à l'acidité du sang si fréquente chez les néphrétiques ; leur accroissement dans l'hypertension serait dû à leur non-élimination par un rein sclérosé. Elles se trouvent à des taux variables dans toutes les hypertensions, en proportion directe de l'atteinte rénale.

Cette dernière théorie, on le voit, suppose donc des altérations rénales.

d) *L'état du rein.* — La théorie de l'origine rénale de l'hypertension a été reprise récemment par FAHR et VOLHARD, surtout à la suite des expériences de GOLDBLATT (1934).

Ces auteurs ont remarqué que toutes les transformations du rein qui provoquent une anémie locale, soit par lésion des glomérules et du parenchyme, soit par rétrécissement du diamètre des vaisseaux, ont tendance à provoquer une augmentation de la tension sanguine. La néphrite chronique des glomérules le fait toujours, de même la néphrosclérose maligne et la néphrosclérose bénigne à modification diffuse des artérioles.

Le rein enkysté, le rein amyloïde rétréci, la pyélonéphrite chronique avec tendance au rétrécissement n'ont pas cet effet aussi inva-riablement.

Une faiblesse cardiaque peut maintenir la tension basse.

Ces auteurs ont également pensé à des « détonines » agissant comme hypotenseurs, puisque l'hypertension peut manquer dans la néphrose causée par le sublimé (qui provoque l'anurie).

L'effet vasoconstricteur des substances hypertensives peut être paralysé par des influences paralysant les vaisseaux (sublimé, stase des glomérules).

En pratique, la lésion initiale serait une glomérulonéphrite primitive, qui d'ailleurs peut être silencieuse, et n'être découverte qu'à la suite d'une biopsie faite au cours d'une intervention chirurgicale nécessitée par l'hypertension.

Cette lésion, pour LOEPER, diminuerait l'élimination de substances hypertensives analogues à la tyramine, et d'autre part produirait une acidose qui favoriserait l'accroissement de production de ces substances.

Elle pourrait engendrer :

- L'hypertension consécutive à une néphrite chronique ;
- L'hypertension solitaire.

Il faut noter qu'à part cette lésion initiale, la sclérose artériolaire secondaire détermine dans le rein des lésions de néphro-angio-sclé-

rose secondaire (WAGENER et KEITH), bénigne ou maligne (FAHR), cette dernière étant histologiquement analogue à la périartéritis nodosa.

En conclusion, on peut envisager ainsi la pathogénie de l'hypertension :

1° Un phénomène primitif qui peut être :

a) Une cause quelconque agissant directement sur le système vasoconstricteur ou le tonus des parois vasculaires :

- augmentation de la masse sanguine ;
- lésions cardiaques ;
- lésions nerveuses ;
- actions hormonales diverses, etc...

b) dans les hypertensions secondaires à des néphrites ou dans presque tous les cas selon les auteurs, une atteinte rénale initiale.

Pour LENÈGRE il peut y avoir plusieurs cas :

- l'hypertension est un signe accessoire dans un tableau d'urémie ;
- il peut y avoir évolution simultanée d'hypertension et d'insuffisance rénale, en particulier toxique (saturnine par ex.) ;
- enfin, il peut y avoir des hypertensions primitivement sans lésion rénale, dans lesquelles ces lésions peuvent être d'apparition secondaire ;

2° en conséquence : une hypertonie vasculaire.

3° plus tardivement, des lésions dégénératives vasculaires responsables des troubles surajoutés : urémie secondaire, rétinite, ictus cérébral, etc...

On peut dire encore plus schématiquement que sous l'influence de certaines causes il se produit un spasme ou une hypertonie artériolaire, plus ou moins directement responsable de l'hypertension.

CLASSIFICATION CLINIQUE DE L'HYPERTENSION PERMANENTE.

Sans parler des hypertensions dissociées, révélatrices de troubles nerveux ou cardiaques, dont le traitement est purement causal, de l'hypertension moyenne (VAQUEZ), plus ou moins latente, ni de l'hypertension paroxystique, dont le traitement est surtout chirurgical, nous étudierons l'hypertension permanente.

LENÈGRE envisage les formes cliniques suivantes, dans ce cadre :

1° Les hypertensions stabilisées, les plus fréquentes, où l'organisme est adapté à ce régime fonctionnel ;

2° Les hypertensions oscillantes, à ne pas confondre avec l'hypertension paroxystique, et qui se distinguent cliniquement de celle-ci par la lenteur des poussées hypertensives ;

3° Les hypertensions malignes, survenant surtout chez les sujets jeunes, distinctes de la néphrite chronique, caractérisées par la rapidité de leur évolution.

Toutes ces formes, d'après lui, sont caractérisées, non pas par une individualité pathogénique ou anatomique, mais par leur évolution.

Pour d'autres auteurs, en particulier l'école allemande et surtout VOLHARD, il y aurait lieu de distinguer schématiquement deux aspects principaux, avec une forme de transition : une hypertension accompagnée de néphrite, dans la grosse majorité des cas chronique, que celle-ci soit l'origine ou la conséquence de l'hypertension ou qu'elle évolue simultanément ; l'hypertension est dite alors symptomatique ; et une hypertension indemne de toute manifestation rénale visible, et dite solitaire.

On peut donc distinguer très schématiquement en clinique :

1° L'hypertension rouge de VOLHARD, ou hypertension bénigne, ou solitaire, ou stabilisée ; qui pour VOLHARD serait une hypertonie primitive des vaisseaux sans vaso-constriction, souvent d'origine endocrinienne ; pour LOEPER, au contraire, elle serait d'origine rénale, mais les hypertendus solitaires réagiraient aux substances vaso-constrictives par une vaso-dilatation très énergique, plus énergique même que les sujets normaux.

Pour HILDEBRAND, il y aurait augmentation du volume sanguin par pulsation et du débit par minute, ou encore dans une autre forme augmentation de la résistance élastique.

Les malades sont rouges, pléthoriques, souvent corpulents, à l'état général longtemps bien conservé ; le pouls est ample et hyperoscillant. La maladie évolue sans manifestation rénale, et est longtemps bien supportée ;

2° L'hypertension mixte, d'abord solitaire, puis avec apparition de manifestations rénales secondaires.

Pour HILDEBRAND, il y aurait augmentation du volume par pulsation, du débit, de la résistance élastique.

3° L'hypertension pâle de VOLHARD, ou hypertension grave, ou maligne, avec des manifestations rénales graves et précoces.

Pour VOLHARD, il s'agit d'une vaso-constriction généralisée dépendant d'une gêne primitive de la circulation rénale ; les lésions artériolaires sont secondaires au spasme.

A ce type correspondent des sujets blafards, amaigris, souvent cachectiques.

On note ici une microsphygmie avec sclérose et spasmes généralisés des artérioles, évolution progressive vers la cachexie, l'insuffisance rénale grave et l'urémie.

La vaso-dilatation réactionnelle aux substances vaso-constrictives est pratiquement nulle.

Pour HILDEBRAND, il y aurait augmentation des résistances élastique et périphérique.

On voit immédiatement que cette classification est scientifiquement peu satisfaisante, et surtout beaucoup trop schématique, car dans la réalité, les cas sont bien moins nettement tranchés, et les formes de transition innombrables. Mais dans le cas présent, elle présente un certain intérêt. En effet, l'action hypotensive des nitrates varie en raison directe avec la réactivité et l'élasticité artérielle, et (ceci très schématiquement) en raison inverse de l'atteinte rénale du malade, quelle qu'en soit la cause, celle-ci traduisant l'état des parois vasculaires. Cette classification peut donc être considérée comme un schéma thérapeutique et pronostique.

B. — Thérapeutique de l'hypertension artérielle.

I. ÉLÉMENTS DU TRAITEMENT.

On peut diviser le traitement de l'hypertension artérielle en 3 groupes principaux :

1° *Le traitement d'urgence* doit lutter contre les poussées hypertensives, par l'emploi d'hypotenseurs énergiques (nitrites) ; il doit également chercher à atténuer ou à annuler les effets nocifs des complications de ces poussées (traitement variable suivant le symptôme).

2° *Le traitement préventif des accidents* consiste principalement à lutter contre le spasme vaso-constricteur. On utilise pour cela les nitrites et l'acétylcholine. Il convient ici de noter qu'une baisse excessive de la tension artérielle peut être plus nuisible qu'utile, quand l'organisme s'est adapté à un régime tensionnel élevé. Donc en dehors des poussées hypertensives qu'il faut réduire, on cherchera surtout à prévenir les poussées hypertensives et à atténuer les signes fonctionnels, plutôt qu'à faire baisser la tension stabilisée.

3° *Le traitement de fond* : c'est un traitement étiologique quand on peut rattacher l'hypertension à une cause connue ou tout au moins probable.

D'autre part, on s'efforce d'agir sur :

a) le sang :

— on cherche à diminuer la masse sanguine [et à augmenter l'élimination des déchets par la saignée, les purgatifs, les diurétiques,

— on a également cherché à diminuer la tension superficielle, par injection d'alcool octylique.

b) l'artère :

par la médiation iodée, et plus récemment l'hyposulfite de soude (LOEPER), qui neutraliserait le pouvoir hypertensif des substances hypertensives de la série de la tyramine.

II. LES NITRITES DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE.

De ce qui précède, on voit que les nitrites ont un rôle capital à jouer, pour prévenir les poussées hypertensives génératrices de complications, et pour traiter ces poussées quand elles se produisent.

Or, les auteurs allemands, SARRE et RAMB en particulier, montrent que les nitrites ont une action différente selon la variété d'hypertension qui est en cause, ce qui est facile à comprendre si on admet que les différents types cliniques d'hypertension sont caractérisés entre autres par la plus ou moins grande facilité de réaction des vaisseaux aux agents vaso-moteurs :

1° dans l'hypertension bénigne :

L'action des nitrites est très puissante, et l'abaissement de la tension est considérable, variant entre 10 et 80 mm. de mercure pour la tension systolique, et entre 5 et 25 mm. pour la tension diastolique, quand on utilise la trinitrine. On ne trouverait pas d'ailleurs de correspondance exacte entre la valeur de la tension artérielle initiale et l'intensité de son abaissement.

2° dans l'hypertension maligne :

La réaction est beaucoup plus faible, et dans la plupart des cas (sauf dans les néphrites aiguës), il ne se produit presque pas d'abaissement de la tension artérielle, cet abaissement étant avec la trinitrine en moyenne de moins de 10 ou même 5 mm. de mercure pour la tension systolique. Plus la tension initiale est forte, et plus son abaissement est faible.

3° Chez les sujets à tension normale, l'effet est intermédiaire.

Ces auteurs font les remarques inverses pour l'acétylcholine, et concluent qu'en résumé : la réaction aux nitrites est forte dans l'hypertension bénigne, plus faible si la tension est normale, et tout à fait faible dans l'hypertension maligne. C'est l'inverse qui se produit pour l'acétylcholine. Seules, les scléroses rénales malignes ne réagissent dans aucun cas.

Sans vouloir adopter entièrement ces conclusions, nous pouvons conclure que les nitrites agissent d'autant mieux que l'hypertension est moins accompagnée ou suivie de lésions rénales.

III. L'HEXANITRATE DE MANNITOL DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE.

1° Action hypotensive chez un sujet normal.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action hypotensive de ce médicament chez un sujet normal, tant pour établir la posologie de

ce corps que pour en étudier l'action sans être gêné par des phénomènes pathologiques accessoires. Voici le résultat de cette étude :

Observation I.

M. Fr..., 54 ans.

Ingestion de 20 mgr.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
Avant.....	60	13 1/2-9	
5 minutes après ...	60	13 1/2-9	
10 min.	60	13 1/2-9	
1/4 d'h.	76	12 1/2-8	Euphorie.
1/2 h.	84	11-7 (1)	
3/4 h.	76	12-8	Légère somnolence, bruits du cœur plus amples.
1 h.	76	12-8	
2 h.	70	12-8 1/2	
3 h.	84	12-8 1/2	
5 h.	84	12 1/2-8 1/2	
7 h.	84	13-9	

Conclusions : l'effet hypotenseur commence au bout d'1/4 d'heure ; il est maximum en 1 2 heure. Il se prolonge environ 5 heures.

La baisse de la tension diastolique est environ moitié moindre que celle de la tension systolique. Elle est de 15 mm. de mercure pour la tension systolique.

11. Action chez les hypertendus.

Comme toujours quand on étudie l'hypertension artérielle, on observe des phénomènes différents dans chaque cas, suivant l'âge du malade, l'âge et l'évolution de l'hypertension, les lésions secondaires et associées, enfin la prédominance vago- ou sympathicotonique du patient. Il est donc très difficile de tracer un tableau d'ensemble de l'action de l'hexanitrate de mannitol, devant la complexité des faits. Il semble toutefois que nous puissions *grosso modo* en dégager les conclusions suivantes :

1° Comme pour tous les nitrates, on obtient les plus beaux résultats chez des hypertendus jeunes, dont les artères sont souples au maximum, dont les reins sont absolument indemnes ;

2° Chez les sujets dont les reins sont lésés, indépendamment de la cause, l'action hypotensive est plus faible, jusqu'à devenir presque nulle en cas de grosse déficience rénale ;

3° Toutefois chez tous ces sujets il est intéressant de noter une

(1) Cette baisse maxima de la tension, suivie d'une légère remontée, s'explique peut-être par un choc initial, analogue à celui qu'on voit sur les tracés faits sur le chien.

importante sédation et souvent même une disparition des signes fonctionnels qui accompagnent l'hypertension ;

4° Il nous a malheureusement été impossible de suivre nos malades pendant assez de temps pour pouvoir étudier complètement l'effet à longue échéance de la cure d'entretien. Toutefois :

— une dose unique d'hexanitrate de mannitol, dont l'effet hypotenseur dure 6 heures, a des effets sédatifs généraux plus durables puisque les malades accusent une sensation d'euphorie et de mieux-être pendant plus de deux jours après l'ingestion ;

— certains de nos malades, qui avaient une tension quelque peu oscillante, l'ont vue stabilisée après 8 jours de traitement ;

5° D'après les considérations précédentes, l'hexanitrate de mannitol semble être un excellent médicament pour les cures d'entretien.

Les crises paroxystiques de l'hypertension essentielle n'ayant jamais la brutalité d'apparition et d'évolution de celles de l'hypertension paroxystique, son action lente mais puissante en fait également un excellent médicament en période de crise, en quel cas il peut parfaitement remplacer la trinitrine, d'autant mieux qu'il ne présente pas les inconvénients de celle-ci.

Nous reproduisons ci-après quelques observations :

Observation II.

M. Ch... 65 ans.

C'est un sujet qui présente :

1° T. A. oscillante, en moyenne autour de 16-8, donc pratiquement normale vu son âge.

Toutefois, dans les antécédents, 2 œdèmes aigus du poumon et actuellement dyspnée cardiaque ;

2° En permanence depuis 6 mois, céphalée occipitale et diplopie ;

3° Artérite spasmodique des membres inférieurs.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
Avant.....	88	13-6	Euphorie.
1/4 h.	84	12-6	
1/2 h.	82	11 1/2-5 1/2	
3/4 h.	80	11 1/2-5	
1 h.	80	11 1/2-5	Disparition de la céphalée ; B. d. C. plus amples et mieux frappés.
3 h.	80	11 1/2-5 1/2	
5 h.	84	12-6	
6 h.	88	13-6	

Conclusion : action sur la tension conforme à l'action théorique, avec maximum atteint en 3/4 d'heure. Il n'y a pas de choc initial. L'effet dure 5 heures.

La baisse de la tension systolique est également de 15 mm. de mercure.
Nota. — Sous l'effet du traitement, la T. A. se stabilise autour de 13-6.
 Action presque nulle sur la dyspnée.
 Action légèrement sédative sur la céphalée.
 Action presque nulle sur l'artérite.

Observation III.

M. B..., 36 ans. Entré le 22 mai 1945.

Observations. — Revient d'Allemagne où il était travailleur depuis avril 1943.

Se plaint de bouffissures de la face et des membres, de dyspepsie, de céphalées et de fatigue générale.

Poumon = 0; radio = 0.

Cœur assourdi, T. A. = 17-6.

Urée sanguine = 0 gr. 75.

Urines : albumine = 3 gr.

Numération globulaire : 2.900.000.

Diagnostic porté : néphrite azotémique, anémie.

Traitement : régime déchloruré, extrait hépatique, protoxalate de fer 1 gr.

31 mai. — T. A. 17-10.

On administre au malade matin et soir dix milligrammes d'hexanitrate de mannitol (soit en tout 20 mgr. par jour). La 1^{re} prise de 10 mgr. est donnée à 9 heures ; les tensions sont prises à 15 heures. La 2^e prise est donnée à 16 heures.

1^{er} juin. — Constante d'Ambard :

Urée sanguine : 0 gr. 50 ‰.

Débit aqueux en 60' : 20 cc.

Concentration uréique : 9 ‰.

K = 0,306.

T. A. 15-9.

2 juin. — T. A. 15-7.

3 juin. — T. A. 15-9.

4 juin. — T. A. 15-10, la céphalée est très atténuée ; on étudie l'effet de l'absorption d'hexanitrate sur la tension :

Temps	Pouls	T. A.	Température
10 h. 25	77	15-10	36°8
10 h. 35	84	15-10	
10 h. 55	86	13,5-8	
11 h. 30	82	13-7,5	36°8
12 h. 5	80	13-7	37°
14 h.	80	14-8,5	
16 h.	78	14-8	37°2

5 juin. — T. A. 14-8.

6 juin. — T. A. 14-7, l'hexanitrate est arrêté.

Constante d'Ambard :

Urée sanguine : 0 gr. 78, ‰.

Débit aqueux en 60' : 69 cc.

Concentration uréique 13,9 ‰.

K = 0,189.

7 juin. — T. A. 13,5-7.

Conclusions. — Action hypotensive excellente. Malgré la néphrite, pas de signe de sclérose artériolaire, l'hexanitate agit bien.

La T. A. systolique baisse de 2 cm. de Hg, la diastolique de 3 cm.

L'action est maxima en 1 heure.

Bonne action sur les signes fonctionnels.

Observation IV.

M. L..., 70 ans. Entré le 30 mai 1945.

Observations. — Interrogatoire difficile en raison d'un état psychique déficient ; n'aurait eu aucune maladie grave antérieure.

Faciès vultueux, conjonctives subictériques ; hyperesthésie des masses musculaires ; zoopsies ; crises légères de dyspnée.

Foie débordant le rebord costal de 2 travers de doigt.

Cœur clangoreux ; T. A. 26-10.

Réflexes rotuliens légèrement exagérés.

Poumons : légers râles de bronchite diffuse.

Urines normales.

Diagnostic porté : hémiplegie ancienne chez un éthylique hypertendu.1^{er} juin. — Avant toute médication :

Constante d'Ambard :

Urée sanguine : 0 gr. 32.

Débit en 60' : 49 cc.

Concentration uréique : 10 ‰.

K = 0,117.

On donne 0 gr. 01 d'hexanitate matin 9 h. et soir 16 h.

T. A. à 17 h. : 20-11,5.

2 juin. — T. A. : 21-13.

3 juin. — T. A. : 19-12, dyspnée très atténuée.

4 juin. — On étudie l'action de l'hexanitate sur la T. A.

5 juin. — T. A. 24-10.

6 juin. — T. A. 21-10.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
Avant. :	72	23-12	0 gr. 01 d'hexanitate.
10 h. 10			
10 h. 25	80	22-11	
10 h. 55	80	21-11	
11 h. 25	82	21-10	
11 h. 55	80	20-10	
14 h.	80	20-10	
15 h.	76	21-01	
16 h.	74	21-11	

7 juin. — On étudie de nouveau l'action de l'hexanitrate sur la T. A., en faisant croquer le médicament.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
Avant.....		21-11	0 gr. 01 d'hexanitrate.
9 h. 53.....			
10 h. 03.....		20-10,5	
10 h. 13.....		19-10	
10 h. 43.....		19-10	
11 h. 13.....		19-10,5	Le malade vient de manger.
11 h. 43.....		20-10	
12 h. 13.....		20-10	
13 h. 13.....		19-11	
14 h. 13.....		19-10	

Constante d'Ambard :

Urée sanguine : 0 gr. 30 ‰.

Débit aqueux en 70' 41 cc.

Concentration uréique : 9 gr. 50 ‰.

K = 0, 135.

8 juin. — T. A. avant la prise 24-14.

24 juin. — T. A. 21-10.

Conclusions : Malade atteint d'une légère insuffisance rénale ; action nette sur la tension, mais fugace, en ce sens qu'elle dure à peu près 6 heures, mais qu'elle n'influe pas sur la tension à longue échéance.

Action favorable sur les signes fonctionnels, en particulier sur la dyspnée.

La posologie semble être insuffisante, et le malade gagnerait à faire un traitement continu, à raison de 4 prises par 24 h.

Observation V.

M. Mi..., 25 ans.

Observations. — Malade hyperémotif.

Hypertension solitaire : T. A. 16-9.

Reins indemnes.

Examen général négatif.

Diagnostic porté : hypertension solitaire.

On étudie l'action de 10 mgr. d'hexanitrate.

Temps	Pouls.	T. A.	Observations
Avant.....	78	16-9	S'est levé pour manger ; sensation de calme, émotivité diminuée.
1/4 h.	84	13-6,5	
1/2 h.	84	16-8,5	
3/4 h.	84	14-7	
1 h.	72	13-7	
2 h.	74	12,5-7	Légère céphalée.
3 h.	78	13-7	
4 h.	84	12,5-7	
5 h.	84	12-6,5	
6 h.	84	13-6,5	

Conclusions. — C'est le seul cas où nous ayons noté une céphalée.

Action particulièrement rapide et efficace.

Noter l'effet du changement de position chez ce sujet particulièrement nerveux ; effet remarquable sur l'émotivité.

Dans ce cas particulier l'effet a duré plus de 6 heures. Le lendemain, la T. A. était revenue à sa valeur initiale.

Observation VI.

M. Z..., 63 ans.

Observations. — Tachycardie avec bruit de galop intermittent ; vertiges et bourdonnements d'oreille.

T. A. 16-8,5.

Reins absolument normaux.

Diagnostic porté : tachycardie avec hypertension.

Une ingestion unique de 15 mg. d'hexanitrate a un effet remarquable.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
Avant.....	112	16-8,5	Sensation d'euphorie très nette. Disparition du vertige et des bourdonnements. Régularisation du cœur.
1/4 h.	100	16-8,5	
1/2 h.	88	15,5-8	
3/4 h.	92	14-7,5	
1 h.	90	13-7	
3 h.	90	13-7	
4 h.	104	13-7	
5 h.	104	14-7	
6 h.	112	14-7	

2 jours après, T. A. à 16-8,5 et pouls à 112, mais les signes fonctionnels n'ont pas réapparu, toujours sous l'effet de la dose unique.

Conclusions. — Effet hypotenseur remarquable quoiqu'un peu plus lent que d'habitude, dû sans doute à la parfaite intégrité rénale et à la souplesse vasculaire.

A noter la longue sédation des signes fonctionnels, ainsi que l'action sur le pouls et sur le myocarde.

Observation VII.

Mme Sé..., 64 ans. Entrée le 25 février 1945.

Observations. — Troubles de la parole ; parésie transitoire du bras droit ; céphalées très fréquentes ; vient à l'hôpital parce que peu valide ; souffre de douleurs violentes dans les membres et céphalées.

Examen. — Marche difficile en raison d'un certain degré de parésie des membres inférieurs ; diminution de la force musculaire du bras droit.

Réflexes vifs : ébauche de bruit de galop.

Azotémie : 0,65. T. A. : 25-10.

Diagnostic porté : ramollissement cérébral chez une hypertendue, malade sujette aux spasmes cérébraux.

On lui fait des injections intraveineuses de sulfate de Mg. qui calment les douleurs.

15 mai. — T. A. 23-10, urée 0,60 ;

Mise à l'hexanitate : 10 mg. à 11 h 30 ; 5 mg. à 16 h.

Les tensions sont prises à 15 heures.

16 mai. — On étudie l'action de l'hexanitate sur la T. A.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
10 h.	64	17-10	0 gr. 015 d'hexanitate, bruits du cœur lointains.
10 h. 15	64	15-9	
10 h. 30	60	15-9	B. d. C. un peu plus forts.
10 h. 45	68	15-10	
11 h.	68	15-10	
12 h.		15-9	
14 h.		15-10	
16 h.		17-10	

17 mai. — T. A. 18-10, la malade se plaint de fourmillements.

19 mai. — T. A. 18-10 — —

20 mai. — T. A. 18-10 — —

21 mai. — T. A. 22-15 — —

22 mai. — T. A. 15-10 — —

24 mai. — T. A. 21-12, les fourmillements ont disparu.

25 mai. — T. A. 20-12 — —

30 mai. — T. A. 17-10, la malade accuse d'elle-même n'avoir plus de céphalée depuis 8 jours.

8 juin. — T. A. 17-8 — —

13 juin. — T. A. 18-8 — —

23 juin. — T. A. 17-9, interrogée la malade dit n'avoir plus de céphalée.

Conclusions. — Si l'action sur la tension diastolique est très faible, celle sur la tension systolique est notable. Mais l'effet le plus marquant est la régularisation et la stabilisation de la T. A. à la suite d'un traitement de longue durée. Noter également la disparition durable de la céphalée.

Observation VIII.

Mme B..., 60 ans. Entrée le 20 mai 1945.

Observations. — Envoyée à l'hôpital par son médecin traitant pour amaigrissement et asthénie.

Depuis 6 mois, lassitude au travail, parfois éblouissements.

Douleurs épigastriques post-prandiales sans horaire fixe.

Cœur régulier, bruits clangoreux. T. A. 20-9.

Pas de dyspnée d'effort ; troubles d'hypertension, mouches volantes, bourdonnements d'oreille.

Réflexes vifs ; pieds bleuâtres.

Poumons normaux.

Urines normales.

Diagnostic porté : hypertendue sans troubles cardiaques ; troubles vasomoteurs se traduisant par des accès de moiteur des mains et des pieds.

Examen avant le début de la cure. — Signes fonctionnels : le repos à l'hôpital a apaisé une partie des signes fonctionnels : plus de douleurs post-prandiales, de bourdonnements d'oreille ; encore des mouches volantes ; le pouls reste dur et tendu. Moiteur des extrémités et des avant-bras. La T. A. 17-6,5 semble également influencée par le repos. Pouls 84.

La malade est hypersensible et s'énerve facilement. Elle se sent toujours fatiguée. Elle reçoit 20 mg. d'hexanitate à 15 h. 15.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
15 h. 15	84	17-6,5	20 mgr. d'hexanitate. Signes fonctionnels sans changement.
15 h. 45	72	16-7	
16 h. 15	72	15-7	d°
17 h. 15	70	14-7	d°
18 h. 45	72	14-7	d°

Le lendemain matin, la malade signale spontanément que la moiteur de ses extrémités a disparu, qu'elle se sent moins lasse.

A 9 h. 30, T. A. 12-7, pouls 70.

Au cours de la visite, elle entend le Professeur parler de décapsulation et se croit menacée de cette opération.

A 11 h. 30, la T. A. est 17-6, et le pouls à 90. Il reste à ce niveau à 16 h. 30. A 17 h. 30, la T. A. est retombée à 15-6, le pouls est revenu à 78.

La malade continue son traitement de 20 mg. toutes les 6 heures. Le lendemain, à 10 h., la T. A. est à 14-7, le pouls à 66. Ces chiffres sont inchangés à 11 h. 30, 14 et 15 h.

A 16 h., la T. A. est à 13-7, le pouls à 66.

La malade signale : disparition totale de la moiteur des extrémités, de la lassitude et des troubles oculaires.

Elle s'est levée et a demandé la sortie pour la fin de la semaine.

Conclusions. — Action nette sur la tension systolique. Disparition des troubles fonctionnels, ainsi que des troubles vasomoteurs. Noter l'influence de l'émotivité sur la tension.

Observation IX.

Mme T..., 65 ans. Entrée le 21 mai 1945.

Observations. — Eblouissements depuis une dizaine d'années ; à cette époque sa tension maxima était de 23. Depuis cette date, dyspnée d'effort et œdème malléolaire vespéral. Se plaint de douleurs articulaires aux genoux et aux cous-de-pied. Vers la même époque, la malade a commencé à accuser des claudications intermittentes. Il y a un an, épisode brusque de paralysie ; depuis phénomènes parésiques répétés une ou deux fois par mois. Il y a 4 jours même crise, avec cette fois hémip légie gauche.

Examen. — Capacité fonctionnelle récupérée dans son ensemble. Réflexes exagérés, signe de Babinski à gauche.

Œdème bilatéral des membres inférieurs, mou, prenant le godet, rosé à gauche.

Cœur : bruit de galop, T. A. 19-9.

Poumons normaux.

Foie et rate normaux.

Son état serait banal chez une personne de 65 ans hypertendue s'il ne s'y ajoutait une obésité considérable : depuis 3 ans elle est passée de 55 à 100 kgs.

Examens biologiques : ils ne montrent rien de pathologique, l'état des reins est normal.

Diagnostic porté. — Hypertendue obèse avec hémiplegie, probablement par petit ramollissement cérébral.

Etat au début de la cure. — La malade ne souffre pas de céphalée, mais se plaint de lourdeur et d'essoufflement au moindre effort.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
14 h. 45	72	20-7	Pouls assez tendu, ingestion de 20 mgr. d'hexanitate.
15 h.	72	20-7	
15 h. 30	70	17-6,5	Pouls moins tendu.
15 h. 45	70	16-6,5	
16 h.	70	15-6,5	
18 h.	70	15-7	

La malade reçoit 20 mg. d'hexanitate toutes les 6 heures jour et nuit.

Le lendemain, à 9 h., la tension est remontée à 17-6, 5, elle reste la même à 10 h., 11 h. 30, 14 heures et 15 h. 30.

La malade se sent « plus légère », sort un peu de son lit et fait une petite promenade dans la chambre sans essoufflement.

On continue le traitement.

Le surlendemain, à 10 h., la T. A. est à 16-7, elle est à 16-6 à 15 h.

Le pouls qui était de 72 le 1^{er} jour et de 66 le lendemain est monté à 84.

La malade continue à éprouver une sensation de légèreté relative, elle est moins essoufflée à l'effort et montre des vellétés de quitter l'hôpital.

Conclusions. — Action habituelle sur la tension, surtout systolique.

Ce qui est remarquable surtout, et en pratique plus important que la baisse de la tension artérielle, c'est sa stabilisation et la remarquable sédation des troubles fonctionnels.

Observation X.

Observations. — M. D..., 61 ans..

Depuis 3 semaines, douleurs épigastriques très vives survenant en crise 10 minutes après le repas, non calmées par l'ingestion d'aliments ; pas de signes digestifs nets, pas d'amaigrissement, bon appétit.

Examen général négatif.

Léger emphysème pulmonaire, dyspnée constante avec exacerbations

asthmatoïdes, quelquefois à plusieurs reprises dans la même journée.

Cœur normal, T. A. 16-7, pouls 72.

Fonctionnement rénal normal.

Diagnostic porté. — Ptose gastrique et dyspnée asthmatoïde chez un hypertendu léger.

Le malade reçoit 20 mg. d'hexanitate toutes les 6 h.

La réponse de la T. A. est rapide : après 3/4 d'heure elle est descendue à 11-6, le pouls à 66. Elle remonte ensuite à 12-6 après 1 heure, le pouls revient à 72. Le malade qui se plaignait d'avoir toujours les pieds froids signale qu'ils se sont réchauffés. Cette amélioration de la circulation périphérique subsistera jusqu'à sa sortie de l'hôpital 4 jours plus tard.

Une heure après ingestion des premiers 20 mg. le malade fait encore une crise asthmatoïde atténuée, ensuite il dort bien, sans dyspnée, et cette amélioration persiste également jusqu'à sa sortie.

Pendant 4 jours il n'a plus aucune crise asthmatoïde, il se sent plus dispos, se lève en cachette et se met à la fenêtre en plein soleil.

Le 4^e jour, abaissement de la dose d'hexanitate à 15 mg. qui a pour conséquence une augmentation de la T. A. à 13-6 (3 h. après ingestion de la dose diminuée) et à 14-6 (5 h. après cette ingestion).

Il suffit de remettre la prise suivante à 20 mg. pour que la T. A. redescende : 2 h. après cette prise, elle est redescendue à 12-6 et s'y maintient jusqu'à la sortie du malade qui quitte le service sur sa demande, en emportant un petit stock de comprimés.

En raison de son départ rapide, aucune épreuve de laboratoire n'a pu être faite.

Conclusions. — Action nette de baisse et de stabilisation de la tension. Noter l'action antidyspnéique.

Noter également l'action sur la circulation périphérique, facile à comprendre en théorie, mais qui ne se manifeste pas si nettement dans tous les cas.

Observation XI.

M. D..., 43 ans. Entré le 13 juin 1945.

Observations. — Il y a 6 mois, a ressenti des douleurs dans tout le bras et l'épaule gauche, quelques fourmillements dans la main : a attribué cela à du rhumatisme.

Dans la nuit du 12 juin, il fait une crise angineuse typique ; un médecin appelé d'urgence fait une piqûre de morphine, la crise cesse.

Examen. — Cœur : souffle diastolique de la base se propageant vers la pointe, ébauche de bruit de galop. T. A. 23,5-8, 5.

Poumons, quelques râles disséminés sans caractère précis.

Foie normal.

Réflexes normaux.

Antécédents de syphilis.

B.-W. +.

Diagnostic porté : Crise angineuse chez un insuffisant aortique d'origine syphilitique, hypertendu.

13 juin. — On étudie l'effet de 0 gr. 015 d'hexanitate sur la T. A.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
10 h. 35	70	23,5-8,5	Prise de l'hexanitate.
10 h. 45	72	23-8,5	
11 h. 05		21-7	
11 h. 35	70	20-8	
12 h. 05		18-7	

14 juin. — On étudie, cette fois, l'action de 0 gr. 02 d'hexanitate de manitol.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
10 h. 05		23,5-8,5	Prise de l'hexanitate.
10 h. 15		23,5-8,5	
10 h. 35		23-8,5	
10 h. 50		22-8	
11 h. 05		20-7,5	
13 h. 05		20-8	
14 h. 05		22-8	
15 h. 05		23-8	
16 h. 05		23-8	

15 juin. — Mis au cyanure de Hg. prend 0 gr. 02 d'hexanitate par jour en 2 fois.

16 juin. — T. A. 20, 5-7.

17 juin. — T. A. 21-9.

18 juin. — T. A. 20,5-9,5.

19 juin. — T. A. 22-8.

21 juin. — T. A. 19-7.

23 juin.

Temps		T. A.	Observations
10 h.		22-8	Prise de 0,02 en 1 fois.
10 h. 10		22-8	
10 h. 55		20,5-7	
11 h. 55		20-7	

A signaler que le malade n'a pas refait de crise angineuse.

Conclusions. — Cette observation est peu probante, car les doses données ont été nettement insuffisantes ; la tension réagit assez bien au médicament, sous l'effet de doses isolées, mais elle ne peut guère être considérée comme stabilisée. Enfin, on ne peut tirer de conclusions de l'absence de nouvelles crises angineuses.

Observation XII.

Mme B..., 67 ans. Entrée février 1945.

Observations. — Il y a 12 ans, paralysie faciale droite ; guérison en 2 ans.

4 ans après, elle fait une hémiplegie gauche, qui cède en 6 mois.

Il y a 5 ans, crise grave de sciatique ; puis crises douloureuses articulaires des membres inférieurs qui conduisent la malade à l'impotence progressive.

A son entrée, l'examen ne révèle rien d'autre qu'une exagération des réflexes tendineux. Poumons : normaux ; cœur : bruits clangoreux ; T. A. 26-11 ; azotémie ; 0 gr. 42.

La malade reste hospitalisée au repos depuis février 1945.

Diagnostic porté : hypertension, avec probablement ancien ramollissement cérébral.

23 juin. — On essaie l'action de 0 gr. 02 d'hexanitrate sur la T. A.

Temps	T. A.
10 h. 30	25-10
11 h. 30	23,5-9
11 h. 50	23-9
11 h. 50	22,5-9

Observation XIII.

Mme S..., 56 ans, employée à l'hôpital.

Observations. — Vue à la consultation pour l'examen général du personnel, le 4 juin. Maux de tête fréquents, insomnie. L'examen révèle seulement un cœur clangoreux et une tension à 21-11.

Diagnostic porté : hypertension essentielle, bénigne.

On la met au traitement par l'hexanitrate à raison de 0 gr. 01 deux fois par jour.

14 juin. — T. A. 19-10. Dort mieux. Depuis 3 jours n'a plus de maux de tête.

Observation XIV.

Mme B..., 42 ans.

Observations. — La malade a eu des attaques d'éclampsie. Hypertension oscillante entre 27-15 et 23-15. Les paroxysmes se traduisent par des crises très violentes de battements dans la tête et de céphalée.

L'examen général ne révèle qu'une ébauche de bruit de galop.

L'épreuve à la phénol-sulfone-phtaléine révèle une certaine insuffisance rénale. On lui fait une cure de 0 gr. 02 d'hexanitrate par 24 heures, en deux prises de 0 gr. 01. Pas d'effet immédiat ni sur la tension, ni sur les crises douloureuses.

Au 8^e jour, la tension est à 23-15. Mais la malade depuis 4 jours n'a eu

aucune crise hypertensive ; les battements dans la tête sont extrêmement diminués ainsi que la céphalée. Elle remarque spontanément qu'elle a uriné plus que de coutume. Elle demande à continuer sa cure.

Diagnostic porté : hypertension essentielle, avec probablement sclérose rénale.

Conclusions. — Ici l'effet hypotenseur proprement dit est nul, probablement du fait de l'état rénal de la malade.

Il faut toutefois noter la suppression des crises hypertensives, et la sédation des troubles fonctionnels.

La polyurie est un phénomène banal, que nous avons déjà signalé à propos de l'étude générale des nitrates.

Observation XVI.

M. D..., 58 ans.

Observations. — Douleurs d'angor après contrariété, vertiges le matin, mouches volantes, vision floue. T. A. 22, 5-12 à 21-12.

Diagnostic porté : hypertendu essentiel maigre.

24 juin. — Le malade prend 0 gr. 02 d'hexanitate (dose unique).

Temps	Pouls	T. A.	Observations
8 h. 50	72	21-12	Prise d'hexanitate.
9 h. 20	72	17-12	
10 h.	66	16-11	Légère céphalée, malaise. Malaise disparu.
10 h. 30	66	15,5-11	
11 h.	66	15-10,5	
14 h. 30	72	15-8	
15 h.	66	16-9	
16 h.	72	14-9	
16 h. 30	72	14,5-9,5	
17 h.	72	17,5-10	

25 juin. — T. A. à 8 h. 18, 5-11. Le malade se sent plus léger, il n'a pas de vertige (la dose d'hexanitate a été prise il y a 24 h.).

Le malade prendra désormais 0 gr. 02 d'hexanitate tous les matins.

Angor et vertiges disparaissent complètement.

Conclusions. — Ce malade a très bien réagi à une petite dose d'hexanitate. Effet sédatif sur les troubles fonctionnels.

Observation XIX.

Mme M. N..., 68 ans.

Hypertension artérielle à 28-13 avec complications rénales.

Albuminurie de 2 gr.70, azotémie à 0 gr. 42.

Papilles oculaires très pâles, non atrophiques, pouls normal, artères très grêles surtout à gauche.

Ni galop, ni alternance ; gros ventricule gauche sous l'écran, avec aorte opaque dilatée à 30 mm. et à peine déroulée.

20 juin 1945. — Avant hexanitate, T. A. 28-13, pouls 88, albumine 4 gr.

La malade prend d'abord en une seule fois 20 mgr., puis 5 mgr. 4 fois par jour, soit 20 mgr. par jour.

27 juin. — Très grosse amélioration fonctionnelle que n'avaient pas fourni le repos, les neurosédatifs, les antispasmodiques, l'hypotan.

La tension reste abaissée et se stabilise à 26-11. Le pouls à 84 est régulier.

La respiration est plus facile et plus profonde.

L'action sur les reins est très favorable : la diurèse augmente, l'albumine a disparu, les œdèmes sont moins importants.

La tolérance a été très bonne.

Conclusions. — De ce cas, il faut conclure que l'action peut-être la plus importante de ce médicament n'est pas tellement la baisse de la tension que sa régularisation et surtout la sédation des troubles fonctionnels.

L'effet sur les reins est très intéressant ; il ne faut malgré tout pas en conclure qu'il est constant.

Observation XX.

Mme K..., 62 ans.

Observations. — Entre dans le Service, le 6 juin à la suite d'une syncope. A été soignée dans le Service à diverses reprises depuis 15 ans.

En 1929, pour des hématomésés d'origine éthylique sans signes évidents de cirrhose. T. A. 18-10.

En 1931, pour des douleurs précordiales et des bouffées de chaleur. T. A. 20-10.

En 1933, pour palpitations et dyspnée d'effort. T. A. 22-11. Elle est ménopausée depuis 4 ans.

En 1936, la malade revient pour de la dyspnée. T. A. 21-13.

En 1938, T. A. 21-13, azotémie 0 gr. 30.

La malade se portait relativement bien depuis 6 ans, seule une dyspnée d'effort subsistait. Elle a eu le 4 juin après un repas des palpitations cardiaques, de l'angoisse et finalement une syncope.

T. A. 23-11, état général satisfaisant ; rien au cœur.

Diagnostic porté : hypertension essentielle chez une éthylique.

20 juin. — La malade prend 0 gr. 02 d'hexanitrate toutes les 6 heures.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
14 h.	84	20-10	Prise d'hexanitrate.
15 h. 05	72	17-9	
17 h. 30	65	15-8	
18 h. 30	84	14-7	

22 juin. — T. A. 15-8.

23 juin. — T. A. 15, 5-9.

25 juin. — Interruption de la cure, dernière prise à 8 h.

28 juin. — T. A. 16, 5-9 (48 h. après la dernière prise).

Conclusions. — Excellents résultats chez une hypertendue essentielle sans lésions rénales.

III. — Action résumée de l'hexanitate de mannitol sur la tension.

1^o Amplitude :

a) sur la tension systolique.

Nous avons observé chez les patients qui ont réagi à l'hexanitate de mannitol les chutes de tension systolique suivantes :

Temps	Moyenne des tensions systoliques avant H. M.	Moyenne des tensions systoliques après H. M.	Chute en mm. de Hg
15'	19,4	18,8	6
30'	18,9	17,7	12
45'	18,3	16,6	17
1 h.	19	16,5	25
2 h.	18,9	16,1	28
3 h.	16,6	14	26
4 h.	19,4	17,4	20
5 h.	17,5	15,7	18
6 h.	18	17,6	4

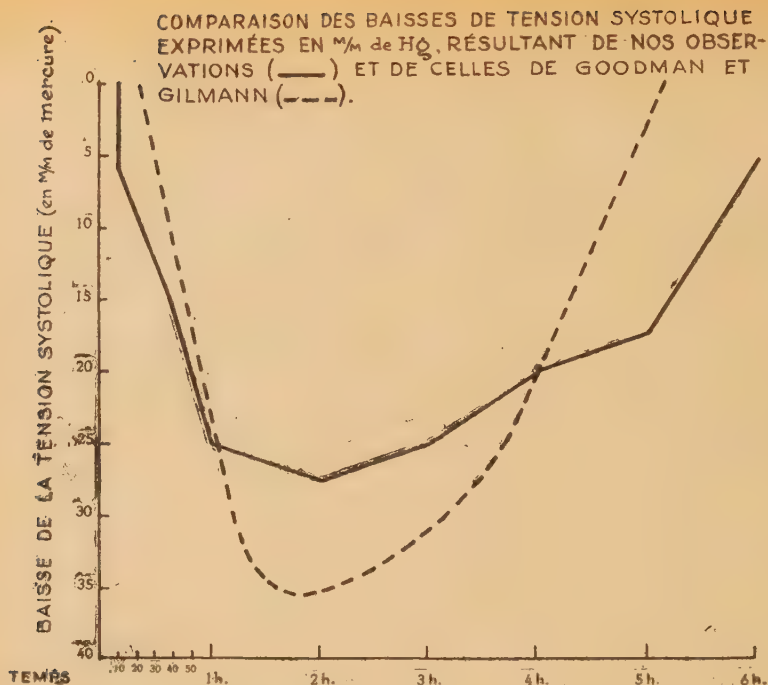
Variations de la tension artérielle chez 12 sujets après absorption d'hexanitate de mannitol.

Tension systolique.

Obs.	Age	Dose	0'	15'	30'	45'	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.
I	54 ans	0,02	13,5	12,5	11	12	12	12	12,5	—	12,5	13
II	65 —	0,01	13	12	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	—	12	13
III	36 —	0,01	15	15	13,5	—	13	13	—	14	—	14
IV	70 —	0,01	23	23	22	21	21	21	—	20	22	23
"		0,01	21	20	19	19	19	20	19	20	—	—
"		0,01	24	24	23	22	21	21	—	22	—	24
V	25 —	0,01	16	13	16	14	13	12,5	13	12,5	12	13
VI	63 —	0,015	16	16	15,5	14	13	13	13	13	14	14
VII	64 —	0,015	17	15	15	15	15	15	—	15	—	17
VIII	60 —	0,02	17	—	16	—	15	14	14	—	—	—
IX	65 —	0,02	20	20	—	17	16	15	15	—	—	—
X	62 —	0,02	16	—	—	11	12	12	—	—	—	—
XI	43 —	0,015	23,5	23	—	21	20	19	—	—	—	—
"		0,02	23,5	23,5	23	22	21	21	—	22	22	22,5
"		0,02	22	22	20,5	—	20	—	—	—	—	—
XII	69 —	0,02	25	25	23,5	—	—	22,5	—	—	—	—

Les résultats sont reportés (trait plein) sur un diagramme comparatif avec ceux obtenus par GOODMAN et GILMANN (trait pointillé).

L'examen des deux courbes montre que chez nos malades l'amplitude de la baisse de la tension systolique est moins grande dans nos expériences : elle ne dépasse pas 28 mm. de Hg.



Nous noterons que WEAVER, WILLS et HODGE enregistrent une baisse de la tension systolique de l'ordre de 20 mm.

b) Sur la tension diastolique.

**Variations de la tension artérielle chez 12 sujets
après absorption d'hexanitrate de mannitol.**

Tension diastolique.

Obs.	Age	Dose	0'	15'	30'	45'	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.	6 h.
I	54 ans	0,02	9	8	7	8	8	8,5	8,5	—	8,5	9
II	65 —	0,01	6	6	5,5	5	5	—	5,5	—	6	6
III	36 —	0,01	10	10	8	—	7,5	7	—	8,5	—	8
IV	70 —	0,01	12	12	11	11	10	—	—	10	10	11
»		0,01	11	10	10	10	10,5	10	11	10	—	—
»		0,01	14	12	10	10	11	—	—	12	—	12
V	25 —	0,01	9	6,5	8,5	7	7	7	7	7	6,5	6,5
VI	63 —	0,015	8,5	8,5	8	7,5	7	—	7	7	7	—
VII	64 —	0,015	10	9	9	10	10	9	—	10	—	10
VIII	60 —	0,02	6,5	—	7	—	7	7	7	—	—	—
IX	65 —	0,02	7	7	—	6,5	6,5	—	7	—	—	—
X	61 —	0,02	7	—	—	6	6	—	—	—	—	—
XI	43 —	0,015	8,5	8,5	—	7	8	8	—	—	—	—
»		0,02	8,5	8,5	8	8	7,5	8	—	8	8	8
»		0,02	8	8	7	—	7	—	—	—	—	—
XII	69 —	0,02	10	10	9	—	9	9	—	—	—	—

L'hexanitrate de mannitol agit également sur la tension diastolique ; elle est en général abaissée dans les cas où la tension systolique est influencée, mais la chute enregistrée est toujours plus faible et plus inconstante.

2° Début et durée de l'action.

L'action hypotensive dans nos cas se manifeste au plus tôt vers la dixième minute ; GOODMAN et GILMANN ne l'ont notée qu'à partir de la vingtième minute.

WEAVER, WILLS et HODGE attribuent les variations du début de l'action à une absorption plus ou moins lente, soumise à des influences d'ordre digestif, elles-mêmes variables suivant les individus.

Cette action cesse vers la 6^e heure qui suit l'absorption.

Pour GOODMAN et GILMANN elle dure seulement 5 heures ; pour WEAVER, WILLS et HODGE elle se prolonge 291 minutes.

3° Traitements continus.

Dans neuf cas nous avons pu observer l'action de l'hexanitrate de mannitol sur la tension au cours de traitements prolongés. Ce tableau reflète les résultats obtenus :

Action du traitement continu.

Obs.	Dose par 24 h.	Tensions systoliques et diastoliques									
		Avant trait.	Après traitement de								
			24 h.	48 h.	3 j.	4 j.	5 j.	6 j.	7 j.	10 j.	24 j.
2	0,02	16/8		13/6					13/6		
3	0,02	17/6	15/9	15/7	15/9	15/10	14/8	14/7	13/7		
4	0,02	26/10	20/11	19/12	23/12	24/10	21/10	21/11	24/14		22/10
7	0,02	28/10		18/10	18/10	18/10	22/15		21/12	20/12	18/8
8	0,06	17/6	15/6	14/7							
9	0,06	20/7	17/6	16/7							
10	0,06	16/7	12/6	12/6		12 6					
	0,04				13/6						
11	0,02	23/8		21/7	21/9	21/9	22/8	19/7			
13	0,02	21/11								19/10	

Chez ces malades l'hexanitrate de mannitol a exercé une action hypotensive qui s'est maintenue assez constante, ce qui montre qu'il n'y a pas d'accoutumance au produit. L'hexanitrate de mannitol a donc une valeur thérapeutique certaine pour le traitement de durée de l'hypertension.

4^e Fidélité d'action.

Sur les 21 cas étudiés nous avons noté :

14 fois une action nette sur la tension,

7 fois une action minime ou nulle.

Nous arrivons à un pourcentage de sécurité d'action de 66 %. Cette statistique découle d'un chiffre évidemment restreint d'observations.

Nos résultats sont supérieurs à ceux obtenus par WEAVER, WILLS et HODGE qui ont relevé une baisse de la tension systolique dans 51 % des cas, leur statistique portant sur 28 malades traités.

5^e Action sur les signes fonctionnels.

Dans tous les cas les malades ont accusé une disparition ou un soulagement net des manifestations pénibles provoquées par l'hypertension.

Ceci est en plein accord avec WEAVER qui a toujours observé une sédation nette des signes fonctionnels et qui déclare « ce soulagement fut souvent frappant ».

II. — *L'angine de poitrine.*

A. — Mécanisme et aspects cliniques.

Avant d'étudier l'effet des nitrites dans l'angine de poitrine, il convient d'abord de rappeler sommairement les notions que nous possédons actuellement sur la pathogénie et l'étiologie de cette affection, pour pouvoir en tirer toutes les conclusions utiles sur le mode d'action et les principales indications de ces corps.

PATHOGÉNIE.

Nous entrons là dans l'inconnu. La pathogénie est encore bien obscure, elle est d'ailleurs certainement variable, et la multiplicité des théories proposées (HUCHARD en comptait 80) montre bien que le problème est fort complexe et non encore résolu. Toutefois, certains faits semblent pouvoir être admis sans trop de discussions. Ainsi par exemple le mécanisme de la douleur :

Tout se passe comme si une irritation, née dans un point quelconque du plexus cardiaque, sous l'influence de causes variées, créait un ensemble de réflexes dont les manifestations sensibles, motrices et

psychiques traduisent le syndrome clinique de l'angor (MACKENSIE, LICHEWITZ, etc...).

L'incitation, partie d'un point de ce plexus cardiaque, est transmise par les fibres centripètes cervico-thoraciques en empruntant d'abord les rami communicantes sympathiques, puis la voie sensitive commune médullaire.

Il en résulte :

— Un réflexe viscéro-sensitif : la sensation douloureuse est localisée au thorax et aux membres, en bref au territoire cutané tributaire du segment médullaire ébranlé ;

— Un réflexe viscéro-moteur, par transmission de l'ébranlement nerveux des cornes antérieures correspondantes, qui se traduit par une contracture des muscles intercostaux et la sensation d'écrasement pré-sternal ;

— Un réflexe viscéro-vaso-moteur et viscéro-sympathique, qui créerait ou complèterait le spasme coronarien, engendrerait la rougeur tégumentaire, la sudation ;

— Un retentissement psychique qui se traduit par l'angoisse.

Plus rarement le circuit peut être inversé et la douleur, partant d'un foyer pathologique périphérique, se propagerait de façon secondaire au plexus cardiaque.

Une autre notion à retenir, c'est que le cœur normal semble avoir une sensibilité assez obtuse, et ce qui caractériserait l'accès, c'est la brutalité de l'irritation centripète, et surtout la réceptivité particulière du sujet. C'est dire le rôle primordial du terrain angineux, fait d'une allergie vaso-motrice générale sur laquelle s'exercent les différents facteurs d'excitation (LAUBRY Ch.).

Quels sont ces facteurs d'excitation ? C'est là que nous abordons un sujet très controversé ; la multiplicité des théories prouve que d'une part on n'a pas encore trouvé d'explication pleinement satisfaisante, et que d'autre part ces facteurs sont peut-être multiples.

Sans nous appesantir sur la théorie de la névrite du plexus cardiaque défendue par LANCERAUX et PETER, et qui, si elle est exacte, doit être bien exceptionnelle, nous citerons :

— Le rôle d'une dilatation de l'aorte ou d'une péri-aortite (VAQUEZ, MERKLEN), irritant le plexus nerveux péri-artériel ; ou d'une façon analogue la dilatation brusque du ventricule gauche à laquelle on pourrait rattacher l'angine dite de décubitus.

— Le rôle d'une atteinte coronarienne, défendu entre autres par PARRY, JENNER, POTAIN, HUCHAAD, plus récemment GALLAVARDIN : soit par coronarite (on pourrait avec CLERC distinguer le rôle algogène et le rôle infarctogène de celle-ci, l'angor étant produit par une coro-

narite plus spécialement algogène), soit plus simplement par un spasme des coronaires.

— Plussimplement (DANIELOPOLU, MACKENSIE), on peut considérer que dans certaines conditions il se produit une différence importante entre une insuffisance des apports sanguins et une augmentation brusque des besoins d'un myocarde plus ou moins fatigué, qui met en outre en liberté dans la circulation des produits irritants et toxiques, ou qui occasionne un réflexe presseur initial.

Ces théories circulatoires et plus spécialement coronariennes sont séduisantes, mais elles supposent des altérations graves du fonctionnement cardiaque, telles une « claudication intermittente cardiaque » ou tout au moins une insuffisance cardiaque aiguë, sans parler des conséquences au point de vue de rythme et des complexes électriques qui, s'ils sont assez fréquents et parfois même pathognomoniques, ne sont malgré tout pas constants. Et pourtant l'action rapide et efficace des vaso-dilatateurs évoque l'idée d'une vaso-constriction vaincue.

En conclusion, à l'heure actuelle il faut admettre un certain électrisme dans cette pathogénie, et dire avec LIAN qu'il est probable que :

- L'angine d'effort relève d'un trouble coronarien ou d'une irritation brusque de l'aorte à son origine ;
- L'angine de décubitus doit avoir également pour origine la distension brusque ou la crampe du ventricule gauche ;
- L'angine dite névropathique a pour cause l'hyper-réflexivité, le plus souvent constitutionnelle, mais qui se réveillerait aussi sous l'influence d'une excitation surtout périphérique.

Retenons enfin ces deux notions :

- Le terrain angineux, fait d'une allergie vaso-motrice ;
- La fréquente insuffisance d'irrigation du myocarde, qui semble recevoir un apport de sang qui ne suffit plus à ses besoins. Cet état se traduit souvent en clinique par des troubles du rythme et de l'électrocardiogramme, inconstants mais pathognomoniques.

ETIOLOGIE

Rappelons qu'on peut distinguer *grosso modo* :

1^o Les angines symptomatiques :

Dans ce cadre on peut distinguer ;

a) Un premier groupe assez disparate, qui d'ailleurs provoque assez rarement des accès angineux typiques. Il comprend : les affections médiastinales, toutes les épines irritatives périphériques, les irrita-

tions diverses du plexus solaire et du sympathique en général, certaines intoxications chroniques comme le tabagisme, des causes diathésiques et endocriniennes.

b) Des causes cardio-vasculaires parmi lesquelles on relèvera surtout :

- Des causes cardiaques, en particulier la dilatation aiguë du ventricule gauche, les arythmies ;
- Des causes vasculaires, aortiques et coronariennes surtout.

Dans ce cadre une question fort intéressante est celle de la relation qui peut exister entre l'hypertension artérielle et les crises angineuses. Il faut bien noter que l'hypertension artérielle est fort loin d'être constante en pareil cas, et ne saurait donc être considérée comme jouant un rôle étiologique primordial. Notons également que beaucoup d'hypertendus ne présentent jamais de crises d'angor. On peut donc envisager ainsi les différents états de la tension artérielle chez les angineux ; il peut y avoir :

- Une tension normale, et c'est le cas le plus fréquent ;
- Une hypertension. Elle peut être alors :
 - Soit permanente et antérieure à la crise d'angor ; elle agirait peut-être par son retentissement secondaire cardio-aortique ;
 - Soit transitoire, accompagnant la crise : d'après PAL, il se produirait une crise vasculaire vaso-constrictive, cause à la fois de l'accès hypertensif et de l'accès angineux. On peut également supposer que c'est un effet secondaire dû à la douleur ;
 - Enfin une hypotension, de mauvais pronostic, traduisant une déficience précoce du myocarde.

2° Les angines idiopathiques, pures, ou solitaires.

Dans certaines circonstances, les plus fréquentes cliniquement, seuls semblent être en cause les symptômes subjectifs, et on ne peut retrouver aucune lésion provocatrice. On parle alors d'angine solitaire. Il faut distinguer dans ce groupe, d'ailleurs assez arbitrairement, car il n'y a pas de symptômes cliniques absolus permettant d'établir une pareille différenciation, et on se base surtout sur l'évolution et la plus ou moins grande intensité des symptômes :

a) L'angine organique, dite encore primaire ou grave, ou angine d'effort.

b) L'angine névrosique ou bénigne, accompagnée de manifestations névropathiques associées.

B. — Traitement de l'angine de poitrine.

INDICATIONS GÉNÉRALES DES VASO-DILATATEURS.

On peut, à vrai dire très schématiquement, diviser les angines en deux catégories d'après l'étiologie :

a) Une première catégorie, comprenant l'angine névrosique et celle due à toutes les causes non cardio-vasculaires, dans laquelle on emploiera surtout les sédatifs nervins banaux et on traitera surtout la cause.

b) Les angines d'origine cardio-vasculaire et l'angine d'effort relèvent en premier lieu des vaso-dilatateurs, associés ou non à une thérapeutique étiologique.

QUELS MÉDICAMENTS UTILISER ?

1° *Au cours de la crise.*

FRIEDBERG, SPIEGL et RISEMAN préconisent le nitrite d'octyle, qui agirait d'après eux comme le nitrite d'amyle, et même plus précocement. En réalité, c'est un médicament assez infidèle.

BOLAND préconise les inhalations d'oxygène ; mais ce n'est pas là un traitement ambulatoire.

On reste donc en général, fidèle aux nitrites classiques, et surtout à la trinitrine.

2° *En dehors des crises.*

Il existe une multiplicité de traitements, qui n'a d'égale que la variabilité de leurs effets.

Citons entre autres :

— L'opothérapie vaso-dilatatrice, extrait de muscle, de foie ou de pancréas désinsuliné ;

— L'insuline même, qui agirait par ses impuretés ;

— Les benzodioxans, d'action parfois remarquable, mais très variable selon les individus ;

— le 1262 F, dérivé du diphenyle ;

— et naturellement les nitrites qui retrouvent là encore une de leurs principales indications, car ils ont un rôle préventif certain. Plus que la trinitrine, d'action rapide, mais assez fugace, et qui donne lieu à une accoutumance rapide, c'est l'hexanitrate de mannitol qui convient dans ce cas, à cause de son action puissante, lente et prolongée.

On utilise également assez couramment l'acétylcholine. Or, il semblerait que cette substance ne soit pas indiquée dans le traitement de l'angor. En effet, le Dr George Edward HALL de Toronto, s'est livré aux expériences suivantes : en injectant des doses répétées d'acétylcholine à des chiens, il obtient dans presque tous les cas des thromboses coronariennes et la mort subite. L'acétylcholine étant un déchet provenant de la suractivité du système nerveux, il voit là une explication des lésions coronariennes provoquées par l'énervement de la vie intense moderne (cité par E. L. GROS ; *Annales Méd. Chir.*, n° 6, 15.6. 1938).

MODE D'ACTION DES NITRITES.

Comme toujours, c'est une action vaso-dilatatrice périphérique. Cette action a pour effet d'accroître l'irrigation du myocarde et de le tonifier, levant également les spasmes des coronaires, quand ils existent. Il faut noter que l'effet de cette action semble un peu mystérieux quand on ne relève aucune altération cardiaque ou coronaire perceptible.

ACTION DE L'HEXANITRATE DE MANNITOL.

Nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité d'étudier l'action de l'hexanitrate de mannitol en pleine crise, faute de malades. Théoriquement du reste, son action étant assez lente, il semble douteux qu'il puisse être utilisé avec succès pour juguler une crise.

Nous reproduisons ci-après quelques observations dans lesquelles ce produit a été prescrit dans l'intervalle des crises, comme préventif et médicament d'entretien, et où il semble avoir donné de bons résultats :

C'est d'abord le malade de l'observation XI qui, venu après une crise angineuse, a été soumis à un traitement par l'hexanitrate. Il n'a pas encore eu d'autres crises depuis.

C'est ensuite le malade de l'observation XVI, qui est un hypertendu présentant de fréquentes douleurs angineuses. Celles-ci ont complètement disparu en même temps que les troubles fonctionnels de son hypertension, sous l'effet d'une cure de 0,02 d'hexanitrate de mannitol par jour.

C'est enfin l'

Observation XVIII.

M. G. J..., 48 ans.

Ce malade présente un angor typique d'effort d'origine coronarienne avec infarctus du myocarde il y a un an.

La T. A. est à 14-9, l'auscultation est normale, le cœur gauche est toutefois gros, à la scopie, avec une zone rigide à la pointe. L'aorte est opaque,

non dilatée, non déroulée. Pas de spécificité. Pouls 80 avec extrasystoles toutes les 4 ou 5 systoles.

20 juin. — Le malade est soumis à un traitement de 0 gr. 02 d'hexanitate de mannitol par jour, en une fois.

29 juin. — Le malade accuse une amélioration considérable des signes fonctionnels, comparable à celle obtenue par l'aminophylline intraveineuse. Il se met de lui-même à 30 mgr. par jour. Le pouls est calme, les extrasystoles se sont espacées toutes les 30 systoles.

La respiration est plus facile, ce qui est remarquable chez un vagotonique gras (coronaire de LAUBRY).

Le malade est plus calme.

Conclusions. — Ces trois observations ne sont évidemment pas très probantes ; elles montrent toutefois que l'hexanitate de mannitol possède une action très nette, sédative, tonocardiaque, antidyspnéique, préventive des crises. Il nous semble que ce médicament soit surtout indiqué dans l'intervalle des crises, pour en prévenir le retour et améliorer l'irrigation myocardique et les signes fonctionnels.

III. — *L'insuffisance myocardique.*

L'hypothèse que les nitrites agissent dans l'angine de poitrine en augmentant le débit des coronaires, donc en améliorant l'irrigation du myocarde et en lui facilitant les échanges, permet de penser que ces médicaments peuvent être utilisés avec profit toutes les fois que, pour une raison quelconque, le myocarde semble un peu surmené ; et du reste on a déjà utilisé la trinitrine à cet effet.

Et, en effet, il nous a semblé que tous nos malades dont le cœur était fatigué se trouvaient améliorés par l'emploi de l'hexanitate de mannitol. Il suffit pour s'en rendre compte de relire les observations précédentes.

Nous reproduisons ci-après deux observations particulièrement significatives :

Observation XXI.

M. F..., 55 ans.

Ce malade présente des séquelles de myocardite infectieuse : sensation permanente de gêne précordiale, dyspnée d'effort assez intense (nous avons choisi comme test la montée de l'escalier de son immeuble : la dyspnée débute au 3^e étage, elle est considérable au 5^e étage, forçant le malade à s'arrêter) ; les bruits du cœur sont secs et un peu assourdis. Il n'y a pas de troubles du rythme, ni du tracé électro-cardiographique.

Après une ingestion de 20 mgr. d'hexanitate de mannitol (une dose de 10 mgr. ayant été insuffisante), on observe une modification des bruits du cœur, qui deviennent plus amples, mieux frappés. La sensation de gêne précordiale disparaît totalement. La montée de l'escalier provoque un léger

début de dyspnée au 3^e étage, qui au 8^e étage ne s'est pas accentuée. Tous ces phénomènes durent 72 heures.

(La tension de ce malade était normale, l'action hypotensive n'offrait rien de particulier).

Observation XXII.

M. Ma..., 53 ans.

Il s'agit d'un malade hypertendu (18-10), ancien syphilitique, qui a fait un ictus apoplectique d'origine indéterminée, avec hémiplegie et collapsus cardio-vasculaire : T. A. abaissée à 13-8. On lui administre 15 mgr. d'hexanitrates de mannitol ; au bout de 3/4 d'heure sa tension remonte brusquement à 17-8 et se maintient à ce niveau pendant une heure. En même temps on constate une amélioration dans l'amplitude et la force des contractions cardiaques. Puis tout revient à l'état initial.

Conclusions. — Il semble que l'hexanitrates de mannitol ait un effet certain dans les insuffisances myocardiques, effet tonicardiaque. Comme tel, il pourrait avantageusement être utilisé, conjointement ou non avec un traitement toni-cardiaque proprement dit (digitaline, etc...).

IV. — *Dyspnée et asthme.*

Nous avons vu déjà, dans les observations précédentes, que l'hexanitrates de mannitol agissait favorablement sur la dyspnée d'origine cardiaque. Voici du reste une autre observation particulièrement démonstrative :

Observation XV.

M. C..., 59 ans.

Malade entré pour crise d'asthme. Cette affection a débuté il y a deux ans ; à cette époque, les crises survenaient tous les 5 ou 6 jours. Elles surviennent actuellement chaque nuit.

Poumons : râles sibilants, souffles expiratoires, dyspnée.

Cœur actuellement normal : T. A. 16-7, mais a fait récemment des phénomènes d'insuffisance cardiaque, avec léger bruit de galop. T. A. 16-10, gros foie.

Œdèmes.

19 juin. — Etat fonctionnel inchangé, quoique un peu amélioré ; dyspnée. T. A. 15-9.

21 juin. — Le malade reçoit 20 mgr. d'hexanitrates toutes les 6 h.

Temps	Pouls	T. A.	Observations
13 h. 40	108	16-9	Prise d'hexanitrates.
15 h.	96	17-9	La dyspnée diminue.
16 h. 30	90	15-9	Plus de dyspnée.
17 h. 30		16-8	Légère dyspnée provoquée par le repas du soir.

22 juin. — A 11 heures, le malade a bien dormi toute la nuit, pour la première fois depuis six mois.

25 juin. — Cure interrompue, dernière prise à 2 h. du matin.

26 juin. — Dyspnée diurne et crises nocturnes d'asthme sont revenues. Reprise de la cure d'hexanitate.

27 juin. — Dyspnée disparue, le malade n'a pas eu de crises pendant la nuit, sensation de bien-être.

L'ion NO^3 , sous forme de nitrate de potassium, étant couramment employé, avec plus ou moins de succès, d'ailleurs, dans le traitement des crises d'asthme, nous avons voulu utiliser les propriétés dépressives des fibres musculaires lisses de l'hexanitate de mannitol pour traiter cette maladie. Nous devons reconnaître que nous nous sommes heurtés à un échec complet. Seul l'asthme dit cardiaque réagit bien à ce traitement, l'asthme vrai n'étant en aucune façon influencé par cette médication.

L'hexanitate de mannitol est donc un bon antidyspnéique, dans la mesure où cette dyspnée est d'origine cardio-vasculaire.

V. — *Troubles artériels et artériolaires.*

Semblable en cela à tous les nitrates, l'hexanitate de mannitol sera employé avec un bonheur inégal dans le traitement des artérites, de la maladie de Raynaud, etc...

Nous n'avons jamais eu de résultats bien probants dans ce domaine. Si les malades de nos observations VIII et X, en particulier, ont vu l'amélioration de leur circulation périphérique se produire, le malade de l'observation II par contre n'a retiré aucun bénéfice de la médication.

En conclusion, nous pensons que, comme tous les nitrates, l'hexanitate de mannitol peut dans certains cas être utilisé avec succès contre les troubles artériels et vaso-moteurs; il ne se montre en cela pas supérieur aux autres nitrates, et on ne peut faire de ces cas une indication principale à l'emploi de ce médicament.

CONCLUSIONS

L'hexanitrate de mannitol, dernier venu des corps de la série des nitrates, est connu de longue date, mais ce n'est que tout récemment qu'on l'a utilisé en thérapeutique.

Il se présente sous forme de petites aiguilles blanches, sans odeur ni saveur. Il est insoluble dans l'eau. C'est un explosif violent, mais sous sa forme cristallisée il est stable jusqu'à la température de 75°.

On l'utilise sous forme de comprimés, mélangé à au moins 5 fois son poids d'un glucide tel que le lactose.

Contrairement à la trinitrine, il est stable et ne se détruit pas dans les comprimés,

Les doses à utiliser varient de 10 à 30 mgr. en une fois, et de 30 à 60 mgr. dans les 24 heures, suivant la réaction du malade.

Ses propriétés générales sont celles de tous les nitrates. Il présente les caractères particuliers suivants :

— Son effet hypotenseur commence à se faire sentir 1 1/2 d'heure environ après son ingestion. Il est maximum en 3, 4 d'heure à 2 heures, suivant les auteurs, et dure de 5 à 6 heures. La baisse de la tension systolique est en moyenne de 20 à 35 mm. de Hg, suivant les auteurs.

— Il n'est pas toxique aux doses usuelles, et la marge de sécurité est considérable.

— Il est très bien toléré, et ne provoque en pratique jamais de réaction importune, telle que céphalée, vertige, battements dans la tête, etc...

— Il possède une action remarquable dans l'hypertension artérielle ; il abaisse et stabilise la tension, et surtout il atténue ou supprime les troubles fonctionnels qui accompagnent cette hypertension. Il prévient également les crises paroxystiques. C'est un médicament de choix dans l'hypertension artérielle chronique.

— Il possède également une bonne action contre l'angine de poitrine. La lenteur et la puissance de son action doivent le désigner comme médicament d'entretien.

— Enfin, il tonifie le myocarde, soulage la dyspnée, et son emploi

serait à envisager en tant que médication accessoire de la médication tonicardiaque usuelle.

Il n'a aucune action sur l'asthme vrai, et une action très inconstante sur les artérites et la maladie de Raynaud.

Vu : le Président de Thèse,
M. HAZARD.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie d'un sujet comme celui que nous traitons ne peut être qu'incomplète. Nous nous bornerons donc à citer les principaux travaux que nous avons consulté, ainsi que certains des derniers articles ou traités parus récemment. Nous nous excusons par avance des omissions et des oublis que nous avons certainement faits.

- AGNOLI (R.) — Sopra nuovi elementi patogenetica dell'ipertensione arteriosa. *Accad. med. Genova*, 54, 201-209, March 1939.
- ALBUTT (Clifford). — Angina Pectoris. Londres, 1915.
- ANDES (J. F.) et LINEGAR (C. R.) et MYERS (V. C.). — Guanidine-like substances in blood, blood guanidine in nitrogen retention and hypertension. *J. Lab. and Clin. Méd.*, n° 22, p. 1209-1216, sept. 1937.
- ANTONELLI. — Traitement de l'hypertension artérielle. *Bull. gén. therap.*, 1937, t. CLXXXVII, n° 5, p. 182-192.
- BANKER. (S. A.). — Etiology of hypertension and arterio-sclerosis, and suggested trial of new line of treatment. *Indian M. Rec.*, n° 56, p. 22-23, avr. 1936.
- BARATH. — Théorie rénale de l'hypertension. *Wien. Klin. Wochsch.*, 1941, n° 5, p. 91.
- BERBLINGER. — Origine hypophysaire de l'hypertension. *Die Mediz. Welt*, 1940, n° 52.
- BIERHAUS. — Atteinte du cerveau intermédiaire et hypertension. *Arch. f. Klin. Chir.*, t. CCII, n° 2.
- BINZ et GERLINGER. — Nitrate. *Arch. Int. Pharmacod.*, 9, 441, 1901.
- BOGOMOILETS (A. A.). — Causes de la pression sanguine et sa signification physiologique. *Acta Medica U.R.S.S.*, n° 3, p. 16-19, 1940 et *Med. Zhur.*, n° 10, p. 23-25, 1940.
- Origin and physiologic significance of blood pressure: pathogenesis of arterial hypertonia. *Vrac. delo*, n° 7-8, 22, p. 485-488, 1940.
- BOHNENKAMP. — Traitement de l'hypertension artérielle. *Deut. med. Wsch.*, 15 janv. 1937, n° 3, p. 85-89.
- BROUSTET (P.). — Les hypertensions d'origine endocrinienne. *Progres médical*, n° 15, 9 avril 1938.
- BRADBURY (J. B.). — Some new vasodilators. *Brit. Med. J.*, 1895, p. 1213.
- CARRIER. — Capillars. *Am. J. Physiol.*, 61, 528, 1922.
- CHAIX. — La cause la plus fréquente de l'hypertension, son traitement. *Le Consultant du praticien*, n° 94, février 1936.

- CLERC. — Angine de poitrine et théorie coronarienne. *Presse médicale*, 11 mai 1927, p. 593.
- COWAN (J.) (Glasgow). — Observations on angina pectoris. *British medical Journal*, 23 mai 1931, p. 879.
- DALE. — Substances vaso-dépressives. *Zeitschf. Kreislauf.*, 1^{er} mai 1937, t. XXIX, t. 9, p. 320-321.
- DAYLE. — Substances vaso-dépressives. *Med. Welt*, 22 mai 1937, t. XI, n° 32, p. 725.
- DENNIG. — Traitement de l'hypertension artérielle. *Med. Welt.*, 19 nov. 1938, t. XII, n° 47, p. 1659-1663.
- DEROT (M.) et CANIVET (J.). — Les maladies médicales des reins en 1944. *Paris médical*, n° 14, 25 juil. 1944, p. 141.
- DICKER (E.). — A propos de l'hypertension artérielle consécutive à une entrave de la circulation rénale. *Société de Biologie belge*, séance du 29 mai 1937, p. 1046, n° 23.
- Recherches cliniques sur la pathogénie de l'hypertension artérielle. *Acta medica scandinavica*, 22 juill. 1937, p. 461.
 - Recherches sur la pathogénie de l'hypertension : une lésion rénale peut déterminer une élévation de la pression sanguine. *Acta medica scandinavica*, t. 93, n° 3, 30 oct. 1937, p. 265, in *la Presse méd.*, n° 28, p. 56, 6 avril 1938.
 - Hypertension bénigne et hypertension maligne. Leurs rapports avec le rein. *Bruxelles médical*, 8 janvier 1939.
 - Le rôle du rein dans la pathogénie de l'hypertension artérielle. *The Amer. Journ. of the Med. Sciences*, V, 199, n° 5, p. 616, mai 1940.
- EICHLER. — Traitement de l'hypertension artérielle. *Med. Klin.*, 2 sept. 1938, t. XXXIV, n° 35, p. 1150.
- FAHR. — Lésions rénales anatomiques. *Klin. Wochsch.*, 1939, n° 49 et *Dtsch. Mediz. Wochsch.*, 1941, t. II, p. 1223.
- FAHR et VOLHARD. — Théorie rénale de l'hypertension. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 188, 5, 473, 1942.
- FILINSKI. — Analyse et pathogénie de l'hypertension. *Medycyna Dwytygodnik*, 7 juin 1939, n° 11, p. 449.
- FREY et HESS. — Recherches expérimentales pour le contrôle de quelques substances dilatatrices des coronaires. *Zeitsch. f. Kreislauf.*, 1^{er} mai 1937, t. XXIX, n° 9, p. 337-338.
- CALLAVARDIN. — Les angines de poitrine. Masson, Paris, 1925.
- GLOOR. — Théorie rénale de l'hypertension. *Z. Urol. Chir. und Gynäkol*, 46, juil. 1941.
- GOLD. — Traitement médical dans l'affection coronaire. *J. A. M. A.*, 7 janv. 1939, t. CXII, n° 1, p. 4-6.
- GOODMAN et GILMANN. — Pharmacological Basis of Therapeutics. N.-Y. 1940.
- GROS. — L'angine de poitrine et son traitement. *Ann. Méd. Chir.*, 15 juin 1938, t. III, n° 6, p. 177-178.

- GUEDE, — Les traitements de l'angine de poitrine. *Rev. Méd.*, nov. 1937, t. LIV, n° 9, p. 483-495.
- HEINSEN et WOLF. — Tyramin als blutdrucksteigernden Substanz beim blassem Hochdruck. *Zeit. f. Klin. Mediz.*, n° 128, 1935, p. 213-222.
- HEPPEL (L. A.). — A Pharmacological study of Mannitol Hexanitrate. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1941, p. 72.
- HERRMAN. — Nitrites. *Proc. Ann. Soc. Pharm. and Exp. Thérap.*, 1926, 27, 259.
- HERRMAN (H.) et JOURDAN (F.) et CORNUT (P.). — L'hypertension réflexe s'accompagne du passage dans le sang d'une substance vaso-constrictive autre que l'hormone médullo-surrénale. Soc. de Biol. de Lyon, séance du 18 janvier 1937, in *C. R. Soc. de Biol.*, n° 7, 1937.
- Hexanitrate de mannitol. *J.A.M.A.*, 21 oct. 1944, p. 497.
- HILDEBRAND. — Conditions physiques et physio-pathologiques pouvant aboutir à uné hypertension artérielle. *Klin. Wchsch.*, 19-37-934, 14 sept. 1940 ; et 19-47-1206, 23 nov. 1940.
- JOLY. — Les traitements récents de l'angine de poitrine. *Bull. Gén. thérap.*, 1937, t. CLXXXVIII, n° 5, p. 177-182.
- KIGCH (F.). — Angine de poitrine dans l'épreuve du travail. *Klinische Wochenschrift*, t. XIV, n° 33, 17 août 1935, p. 1165.
- KOGAN-JASNIY (V. M.). — Etiology, pathogenesis and classification of hypertonia. *Sovet Vrach. Zhur.*, n° 42, p. 489-500, oct. 15, 1938.
- KOUSCHEGG. — Causes de l'hypertension. *Wien. Klin. Wochens.*, n° 14, 5 mai 1940, in *Presse médicale*, 26-29 mars 1941, n° 27-28, p. 10.
- KROETZ. — Pharmacothérapie de l'insuffisance coronarienne. *Zeitsch. f. Kreislauf*. 1^{er} mai 1937, t. XXIX, f. 9, p. 325-326.
- KYLIN. — Etiologie de l'hypertension essentielle. *Klin. Wochens.*, 30 mars 1935.
— Point de vue actuel de l'étiologie de l'hypertension artérielle. *Wiener Klin. Wochens.*, n° 25, oct. 1935, p. 1330.
- LANDA. — Pathogénie de l'angine de poitrine. *Wiener Klinisch. Wochens.*, XLIV, n° 6, 6 fév. 1931.
- LAUBRY (Ch.). — Pathogénie de l'angine de poitrine. *Presse médicale*, 17 déc. 1938, t. XLVI, n° 101, p. 1857-1862.
- LAUBRY (P.). — Les coronaires et le problème de la douleur cardiaque. G. Doin, édit. Paris, 1939.
- LAWRENCE (C. H.). — The effect of pressure-lowering drugs and therapeutic measures on systolic and diastolic pressure in Man. *Arch. Int. Med.*, 1912, p. 409.
- LENÈGRE (J.). — De l'hypertension permanente de l'adulte et de son retentissement artériel. Thèse Paris, 1933.
- LOEPER. — Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle. *Paris médical*, nos 44-45, 2-9 nov. 1940, p. 495.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et COTTET (J.). — La tyraminémie dans l'imperméabilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 28 oct. 1938, n° 29.
- MACKENSIE. — Angina pectoris. Oxford Med. Publ. Londres, 1924, en français Alcan, 1925.

- MARSHALL (G. R.). — Nitric esters. VIII Int. Congr. Appl. Chem. 19, 211, 1912.
- Nitrates organiques. Chem. Abstr. 6, 2955, 1912.
- MATTHEW (C.). — Vasodilators in high blood pressure. *Quart d. Med.*, 1909, p. 261.
- MEYER (F.). — Vaisseaux coronaires. *Arch. Physiol.*, 223, 1912.
- MICHON et ROUSSEAU. — Tumeur de l'étage postérieur du cerveau et hypertension. *Soc. méd. Nancy*. 13 janv. 1943.
- MILLER (J. L.). — Hypertension and the value of the various methods for its reduction. *J.A.M.A.*, 1910, p. 1666.
- OLMER (D.). — Contribution nouvelle à la pathogénie et au traitement des hypertension artérielles. *Marseille médical*, 15 juin 1944, n° 9, p. 413-427.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, BLONDIN (S.), ISRAËL (R.) et CACHIN (Ch.). — L'hypertension artérielle par ischémie rénale. *Presse médicale*, 22 juin 1938.
- PAULAIS (R.). — Le dosage de la trinitrine dans les médicaments. *Gallica Pharmaceutica Acta*, 1943, I, p. 159.
- Sur la teneur en trinitrine de quelques médicaments spécialisés. *Gal. Pharm. Acta*, 1944.
- PRINZMETAL (M.) et LEWIS (H.) et LEO (S.). — Etiology of hypertension due to complete renal ischemia. *Proc. Soc. exp. Biol. e Med.*, n° 43, p. 696, avril 1940 et *J. Exp. Med.*, n° 72, p. 763-776, décembre 1940.
- RICHARD (G.). — Les données actuelles sur la pathogénie de l'hypertension artérielle. *La Revue médicale de Nancy*, n° 3, 1^{er} fév. 1936.
- ROLLIERS. — La tyramine comme facteur principal de l'hypertension. *Klin. Wochens.*, 7 mars 1936, p. 349.
- RUEHL. — Les causes de l'élévation de la pression dans l'hypertension. *Deutsche Med. Wochensch.*, an 68, n° 18, 1^{er} mai 1942.
- RZENTKOWSKI (C.). — Untersuchungen über die Wirkungen des Amylum nitrosum auf des gesunde und sklerotische Arterien-system. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 1909, p. 111.
- SAVY. — Traité de thérapeutique. 4^e édition, 1942.
- SCHERF. — Angine de poitrine. In *Traité des maladies du cœur*. Vienne, 1935.
- SHOOK (H. H.). — Considerations of causes and pathological effects of hypertension. *Journ. Méd.*, n° 18, p. 493-499, décembre 1937.
- SOLLMANN (Torald). — A manual of Pharmacology, 4th edition, 1932.
- STERNE (J.). — Remarques critiques sur la pathogénie de l'hypertension artérielle. *Gazette méd. de France*, 15 fév. 1936.
- STROPENI et BATTEZZATI. — Recherches sur la pathogénie de l'hypertension. *Klin. Wochensch.*, n° 16, 18 avr. 1942.
- STURM. — Atteinte du cerveau intermédiaire et hypertension. *Dtsch. Medizin. Wochsch.*, 1942, n° 5.
- SURVEYOR. — Nitrites. *Bioch. J.*, 1, 347, 1906.
- TIFFENEAU. — Précis de Pharmacologie, 6^e édition, 1943.
- TOURAINÉ. — Contribution expérimentale à l'étude pathogénique de l'hypertension artérielle. *Lyon méd.*, 16 fév. 1936, p. 181.
- TOURNADE. — Contribution expérimentale à l'étude pathogénique de l'hypertension artérielle. *L'Algérie médicale*, sept. 1935.

- VAQUEZ. — L'angine de poitrine. *Arch. mal. cœur*, avr. 1915.
- Traité des maladies du cœur. Baillière, Paris. 1921.
- VOEGTLIN et MACHT. — Coronaires. *J. Pharmacol.*, 5. 77, 1913.
- VOLHARD. — Aspects cliniques de l'hypertension. *Dtsch. Mediz. Wchschr.*, 66-16-426, 19 avr. 1940.
- WALLACE (G. B.) et RINGER (A. I.). — The lowering of blood pressure by the nitrite group. *J.A.M.A.*, 1909, p. 1629.
- WEAVER (J. C.), WILLS (J. H.) et HEDGE (H. C.). — Effect on blood pressure of normal persons and hypertensive patients of glyceryl trinitrate, sodium nitrite, erythrol tetranitrate, and mannitol hexanitrate. *Amer. Heart J.*, nov. 1944, p. 601.
- WESSELY. — Nitrates et tension oculaire. *Arch. Augenh.*, 78, 247, 1915.
- WETZLER. — Conditions physiques et physio-pathologiques pouvant aboutir à une hypertension artérielle. *Med. z. Gesellschaft Frankfurt-am-Main*, 20 nov. 1940.
- WOLF et RUDOLF. — Zur Frage des blutdrucksteigernden Wirkung des Tyramins. *Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm.*, n° 186, 1937, p. 89-95.

